

Beobachtung eines Gangliocytoms der Medulla oblongata*

F. H. STEFANI und P. MEHRAEIN

Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München
(Direktor: Prof. Dr. G. Peters), Neuropathologische Abteilung

Eingegangen am 5. Januar 1971

Observations on a Gangliocytoma of the Medulla oblongata

Summary. A case of a gangliocytoma of the Medulla oblongata in a 12-year-old boy is described. Apart from headache and adipositas, which may have been unrelated to the tumor, there were no clinical manifestations. Finally the tumor caused an acute brain edema. Histologically the tumor was composed principally of well-differentiated neurons, their unmyelinated processes, glial cells, and small "lymphoid" cells.

Key-Words: Tumor of the Medulla oblongata — Gangliocytoma.

Zusammenfassung. Es wird ein Gangliocytom der Medulla oblongata bei einem 12jährigen Jungen beschrieben. Abgesehen von Kopfschmerzen und Adipositas, welche unabhängig vom Tumor bestanden haben können, fielen keine klinischen Symptome auf. Präfinal kam es zu einem akuten Hirnödem. Histologisch bestand der Tumor im wesentlichen aus gut differenzierten Nervenzellen, ihren unbemerkten Fortsätzen, Gliazellen und kleinen „lymphoiden“ Zellen.

Schlüsselwörter: Tumor der Medulla oblongata — Gangliocytom.

Primäre intrakranielle Gangliocytome sind selten. Unter 4000 Tumoren sah Zülch (1956) 15 Fälle (0,4%). Nach Zülch sind die Gangliocytome bevorzugt im Temporallappen, Tuber cinereum und am Boden des 3. Ventrikels lokalisiert. Seltener sind sie im Kleinhirn beobachtet worden, Brucher u. Van den Bergh (1959) konnten in der Literatur nur 15 Fälle finden. Noch seltener sind Gangliocytome der Medulla oblongata, wo primäre Tumoren allgemein nur vereinzelt gesehen werden; Cooper et al. (1952) fanden in einem Zeitraum von 115 Jahren lediglich 57 Mitteilungen über primäre Tumoren der Medulla oblongata. In der umfassenden Zusammenstellung von Amstad (1936) waren unter den Gangliocytomen des Hirnstamms nur fünf der Medulla oblongata.

Wegen der Seltenheit von Gangliocytomen in der Medulla oblongata und der Diskrepanz zwischen Tumorausdehnung und klinischem Erscheinungsbild soll hier über einen Fall berichtet werden.

* Herrn Prof. Dr. G. Peters zu seinem 65. Geburtstag gewidmet.

Krankheitsverlauf¹

Familienanamnese. Ein Zwillingsbruder ist gesund.

Eigenanamnese. Seit dem 6. Lebensjahr hatte der jetzt 11jährige Patient gegenüber dem Zwillingsbruder ständig an Gewicht zugenommen, war körperlich weniger leistungsfähig und nährte noch ein. Wegen der Verdachtsdiagnose Morbus Cushing erfolgte die stationäre Aufnahme im Stadtkrankenhaus Kempten.

Befund. 11 Jahre alter Knabe. Größe 158 cm, Gewicht 76,2 kg. Gleichmäßig verteilte Adipositas. Normales Oberlängen/Unterlängen-Verhältnis. Die Handwurzeln entsprachen röntgenologisch einem Alter von 14–15 Jahren. Die Schädelverhältnisse waren röntgenologisch normal. Neurologisch bestand kein pathologischer Befund. Der Augenhintergrund war normal. Da die eingehende internistische Untersuchung keine sicheren endokrinologischen Veränderungen ergab, wurde die Diagnose benigner Adiposogigantismus gestellt.

Verlauf. 3 Monate später erfolgte eine erneute stationäre Untersuchung. Der Junge war inzwischen 2 cm gewachsen und hatte durch Einhaltung einer Diät 10 kg an Gewicht verloren. Er gab an, daß in den vergangenen Wochen Schmerzen in den Unterschenkeln aufgetreten seien, die jedoch nach Verordnung von Einlagen nachgelassen hätten. Der Augenhintergrund war wiederum normal, insbesondere bestand keine Stauungspapille. Ein Wasserversuch nach Soffer-Gabrilove mußte abgebrochen werden, da der Junge nach $\frac{1}{3}$ der Trinkmenge zu würgen begann.

In der folgenden Zeit traten wiederholt Kopfschmerzen auf, statomotorische oder psychische Veränderungen wurden nicht beobachtet. Knapp 3 Monate nach dem letzten Krankenhausaufenthalt kam es plötzlich zu Atembeschwerden und der jetzt 12jährige Junge mußte wegen eines massiven Lungenödems erneut stationär aufgenommen werden. Wenig später entwickelte sich eine Hyperpyrexie und nach kurzfristiger finaler Schnappatmung verstarb er.

Körpersektion²

Tracheobronchitis. Ausgedehnte, konfluierende, teilweise hämorrhagische Bronchopneumie. Lungenödem. Entzündliche Milzschwellung. Subepikardiale Blutungen. Kleine Magenschleimhautblutungen. Allgemeine Adipositas. Fettleber. Hypoplasie von Hoden und Nebenhoden.

Neuropathologischer Befund (SN 482/69)

Makroskopisch erscheint die Medulla oblongata im ganzen wulstartig aufgetrieben; links, am Übergang zur Brücke, finden sich mehrere Gewebsaufreibungen, die sich in Richtung auf das Kleinhirn fortsetzen. Das linke Brachium pontis erscheint stärkergradig verbreitert. Nach Anlegen eines Schnittes durch den Vermis cerebelli sieht man am Boden des 4. Ventrikels eine etwa kirschgroße, runde Gewebsvorwölbung, welche vorwiegend den linken unteren Teil der Rautengrube einnimmt (Abb. 1) und von Ependym überkleidet zu sein scheint. Die Kleinhirn-

¹ Für die freundliche Überlassung der klinischen Daten danken wir Herrn Chefarzt Dr. J. Felder, Stadtkrankenhaus Kempten.

² Für die freundliche Überlassung der pathologisch-anatomischen Diagnose und des Gehirns danken wir Herrn Dr. H. Pietzonka (Pathologisches Institut Kempten).

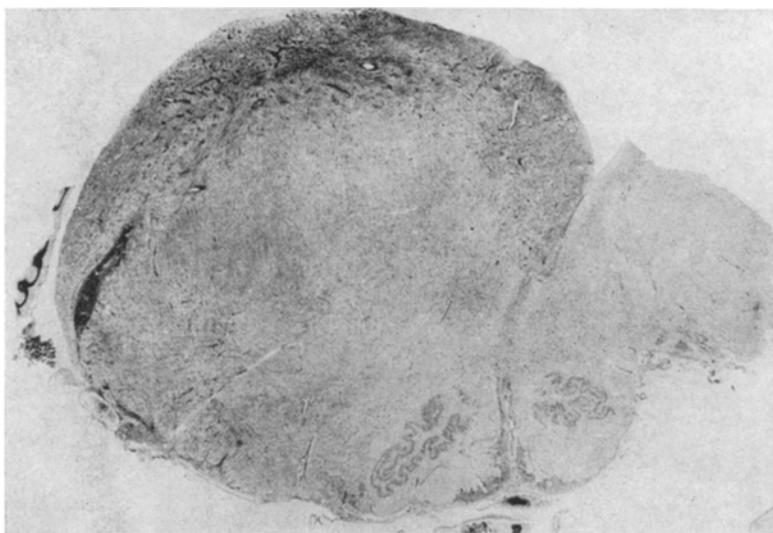


Abb. 1. Blick auf den Tumor in der Rautengrube nach Abtragung der rechten Kleinhirnhemisphäre. Starke Auftriebung der Medulla oblongata. Vorwölbung des Tumors in den 4. Ventrikel (Pfeil)

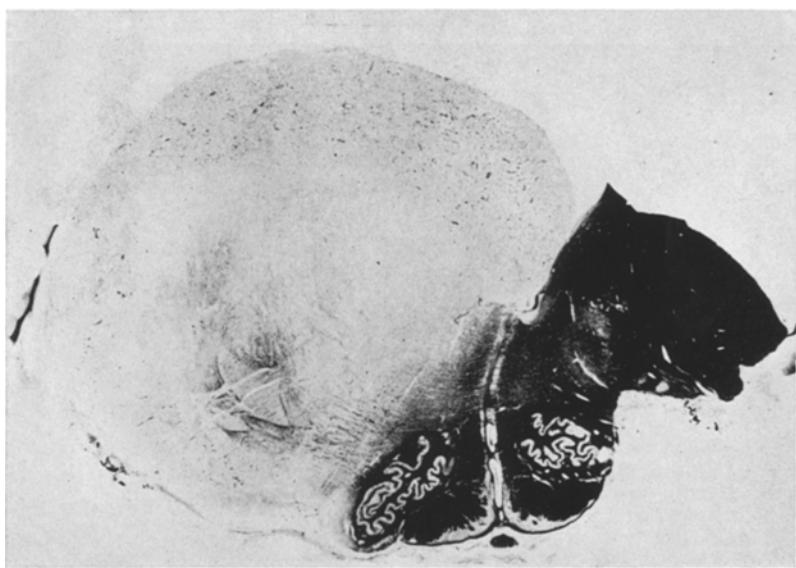
bindearme sind an dem Prozeß nicht beteiligt. Auf weiteren Querschnitten erkennt man, daß die linke Hälfte der Medulla stark aufgetrieben ist. Die unteren Oliven sind beiderseits erkennbar, links erscheint die Struktur jedoch etwas verschmächtigt. Die Mittellinie der Medulla oblongata ist deutlich nach rechts verschoben. Die verbreiterte linke Hälfte der Medulla oblongata ist von fischfleischartiger Beschaffenheit und stellenweise leicht bräunlich verfärbt. Die Veränderungen reichen bis in die caudalen Anteile der linken Brückenhälfte. Der Aquaeductus Sylvii ist mittelständig und eng. Die Areale der Substantia nigra sind blaß angedeutet.

Im Bereich des Groß- und Kleinhirns sind außer Zeichen der Hirnvolumenvermehrung makroskopisch keine Veränderungen feststellbar.

Mikroskopisch findet sich ein Tumor, der vorwiegend in den oberen zwei Dritteln der Medulla oblongata lokalisiert ist und dessen craniales Ende das caudale Drittel der Brückenhaube durchwächst. Die untere Olive und die Pyramidenbahn bleiben beidseitig von Veränderungen



a



b

Abb. 2a und b. Ausdehnung des Tumors in der linken Hälfte der Medulla oblongata.
a Nissl-Bild; b Markscheidenbild. Fehlende Myelinisierung des Tumors

verschont (Abb. 2a). Im Bereich des Tumors ist die normale Cytoarchitektonik der Medulla oblongata aufgehoben, einzelne Kerngebiete, wie die hier lokalisierten Hirnnervenkerne, können nicht mehr identifiziert

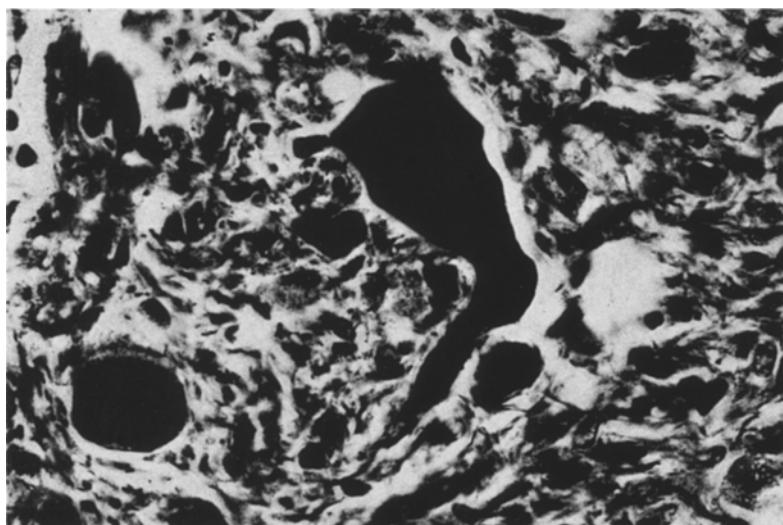


Abb. 3. Blastomatöse Ganglionzellen. Silberimprägnation. Große, keulenförmige Nervenzelle

werden. In der Markscheidenfärbung zeichnet sich der Tumor durch ein völliges Fehlen der Anfärbarkeit aus (Abb. 2 b). Im Zellbild erkennt man eine große Anzahl ausdifferenzierter Ganglionzellen verschiedener Größe in unregelmäßiger Anordnung. Die Identifizierung der Ganglionzellen als solche gelingt ohne große Schwierigkeiten, da in den meisten Fällen vorhandene Nissl-Substanz, deutlicher Nucleolus, gelegentlich in der Silberimprägnation nachweisbare Axonbildungen sowie die Größe und Gestalt dieser Zellen sie auszeichnen. Die Nervenzellen sind von unterschiedlicher Größe und Form, gelegentlich sind sie groß und haben ovale oder keulenförmige Gestalt (Abb. 3), andere erscheinen klein, rund und verwaschen. Der Kern ist häufig randständig, die Nissl-Substanz nicht selten an die Peripherie gedrängt. Endofibrillen sind vereinzelt nachweisbar, die Mehrzahl der Nervenzellen lassen jedoch in der Silberimprägnation nur eine feinkörnige Cytoplasmastruktur erkennen. Gelegentlich werden eine oder zwei große Zellvacuolen beobachtet (Abb. 4 a und b). Mitosen fehlen, manchmal sind Zellen auszumachen, die zweikernig erscheinen. Diese Ganglionzellen werden stark gehäuft und in ausdifferenzierter Form hauptsächlich in einer bis 3 mm dicken Randzone, welche vom Boden des 4. Ventrikels bis an die Lateralfläche der Medulla oblongata reicht, angetroffen. Hier finden sich neben den Ganglionzellen breite, mehrzeilige Säume von rundlichen, chromatin-dichten, lymphoiden Zellen um die Gefäße (Abb. 5). Diese Zellen liegen

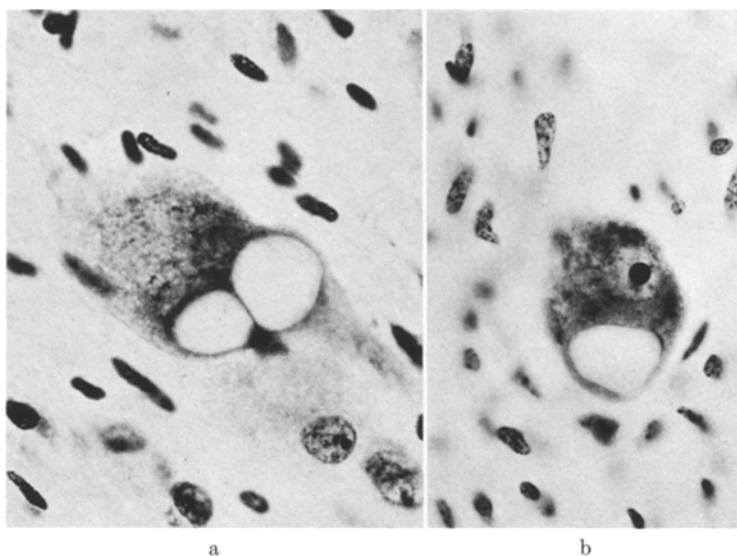


Abb. 4 a und b. Nissl-Färbung. Große Vacuolenbildung im Cytoplasma von Nervenzellen

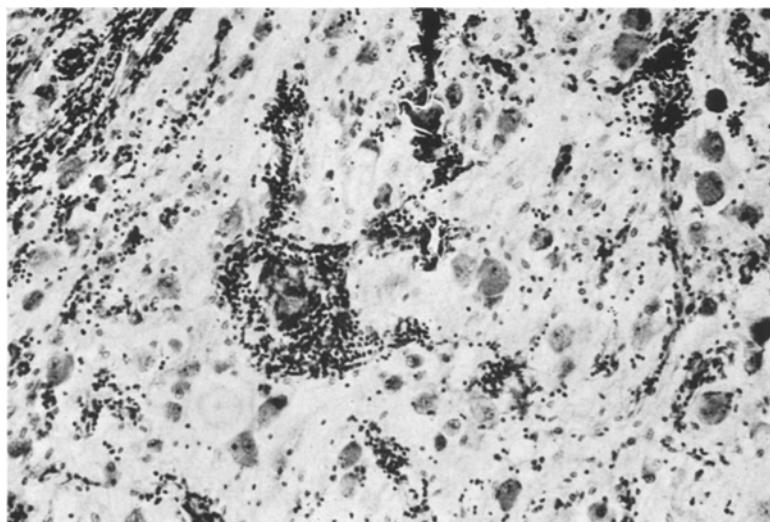


Abb. 5. Nissl-Färbung. Dichte perivasculäre Ansammlung „lymphoider“ Zellen.
Blastomatöse Gangglienzellen

in anderen Regionen des Tumors in weniger dichter Form und auch unabhängig von Gefäßen im Gewebe. Gliareaktionen, etwa in Form von

Mikrogliawucherungen, in der Umgebung dieser Zellen fehlen. Auch werden derartige „Infiltrate“ außerhalb des Tumors oder in den Meningen der Medulla oblongata vermißt. Insgesamt ist der Tumor sehr reich an Axonen, die unterschiedlich dick, manchmal auffallend plump sind. Das reichliche Stroma des Tumors wird von gliösen Elementen gebildet, vorwiegend von Astrocyten und spongioblastenähnlichen Zellen. Der Anteil der gliösen Wucherungen ist in medialen Abschnitten des Tumors wesentlich höher. Man beobachtet gelegentlich wirbelartige Anordnungen von länglichen Zellen. Im Holzerbild läßt sich nur eine leichte, im Randgebiet verstärkt ausgebildete Fasergliose nachweisen. Die Vascularisierung ist mäßig, die meisten Gefäße sind jedoch weiter als normal. Auffallend ist eine starke Verdickung der Meningen über der lateralen Fläche des Tumors; auch hier lassen sich zahlreiche Nervenzellen nachweisen. Aus den erheblich fibrosierten Meningen treten bindgewebe Septen in Form von breiten Streifen in das Tumorgewebe ein.

Im medialen Anteil des Nucleus dentatus des linken Kleinhirns, also auf der dem Tumor entsprechenden Seite, besteht eine Ablagerung von Pseudokalk an den Gefäßcapillaren.

In den übrigen, insbesondere in den Zwischenhirnarealen, sind keine wesentlichen Veränderungen feststellbar. Zeichen für rezidivierende Ödeme fehlen, es besteht jedoch ein ausgedehntes frisches Hirnödem.

Diskussion

Mit dem Nachweis ortsfremder, differenzierter (Nissl-Substanz, Nucleolus, Axonbildung) Nervenzellen als wesentlichem Teil des Tumors, gehäuftem Vorkommen von Nervenzellen in den stark verdickten Meningen und der Beobachtung von atypischen, vacuolisierten und selten doppelkernigen Ganglienzellen sind in unserem Fall alle erforderlichen Kriterien für die Diagnose eines Gangliocytoms gegeben. In Anlehnung an Zülch (1965) messen auch wir den verschiedenen Komponenten des Gangliocytoms für die Klassifikation keine entscheidende Bedeutung zu. Nach morphologischen Gesichtspunkten würde der oben beschriebene Tumor einem „Ganglio-glio-neuroma amyelinicum“ entsprechen. Auffallend ist die große Ähnlichkeit unseres Falles mit den von Amstad (1936) und von Foerster u. Gagel (1932, Fall 1) veröffentlichten Gangliocytomen der Medulla oblongata. In diesen beiden Fällen blieb die untere Olive ebenfalls von Veränderungen verschont. Cooper et al. (1952) weisen auf die Tatsache hin, daß in den dorsalen zwei Dritteln der Medulla oblongata Tumoren auffallend häufiger lokalisiert sind als im ventralen Drittel. Dies erklärt auch die fehlenden Pyramidenzeichen. Bemerkenswert erscheint in unserem Fall die geringe Symptomatik bei der großen Ausdehnung des Tumors. Im Bereich der linken Medullahälfte war ober-

halb der Olive keine normale Cytoarchitektonik mehr nachweisbar, ebensowenig konnte im Einzelfall zwischen ortständigen und reifen, blastomatösen Nervenzellen unterschieden werden. Obwohl alle Hirnnervenkerne der Medulla oblongata links durch den Tumor morphologisch in Mitleidenschaft gezogen waren, blieben die klinischen Symptome seitens der Hirnnerven unbemerkt. Cooper et al. (1952) stellen bei Tumoren der Medulla oblongata die Ataxie, periphere Schwäche der Extremitäten, Kopfschmerzen, Doppelbilder, Nausea, Singultus und Dysarthrien als die häufigsten klinischen Symptome zusammen. Die Diskrepanz zwischen der Ausdehnung des Tumors und der geringen klinischen Symptomatik weist in diesem Fall auf das langsame Wachstum des Tumors hin; die relative Differenziertheit des Tumors („Benignität“) mag hierbei eine Rolle spielen. Tönnis u. Zülch (1939) haben beim Auftreten der ersten Symptome ein Durchschnittsalter von 11 Jahren und zum Zeitpunkt der Operation von 19 Jahren ermittelt, was für eine relativ langsame Progredienz des Wachstums spricht. Der Tumor hatte in unserem Falle anscheinend keinen wesentlichen chromischen Verschluß der Liquorwege verursacht. Klinische und morphologische Zeichen von stärkeren, rezidivierenden Ödemen wurden nicht beobachtet. Das zuletzt aufgetretene starke Hirnödem ist wohl Folge der tumorbedingten Ateminsuffizienz. Dieses akute Hirnödem ist für das rasch zunehmende cerebrale Koma verantwortlich. In den vegetativen Kernen und im Hypothalamus konnten wir keine Veränderungen nachweisen, obwohl diese Kerngebiete im Zusammenhang mit der Diagnose eines benignen Adiposogigantismus eingehend untersucht wurden. Endokrinologische Störungen sind bei den anderen Fällen von Gangliocytomen der Medulla oblongata nicht beschrieben worden.

Die Natur der lymphoiden Zellen, die in unserem Fall wie auch in den Fällen der Literatur bei Gangliocytomen beobachtet wurden, konnten wir nicht klären. Trotz eines fehlenden schlüssigen Beweises halten wir wie Foerster u. Gagel (1932) und Zülch (1956) und im Gegensatz zu Amstad (1936) diese Zellen nicht für Lymphocyten und neigen dazu, sie als Vorstufen der Nervenzellen aufzufassen.

Literatur

- Amstad, E.: Beitrag zur Klinik und zur Histopathologie des Gangliocytoms der Medulla oblongata. Inaugural-Dissertation, Zürich 1936. Erschienen in: Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. **39**, 5—25 (1937).
- Brucher, J. M., Van den Bergh, R.: Un cas de gangliocytome du cervelet. Acta neurol. Belg. **59**, 367—374 (1959).
- Cooper, J. S., Kernohan, J. W., Craig, W. M.: Tumors of the medulla oblongata. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) **67**, 269—282 (1952).

- Foerster, O., Gagel, O.: Ein Fall von Gangliocytom der Oblongata. Z. ges. Neurol. Psychiat. **141**, 797–823 (1932).
- Tönnis, W., Zülch, K. J.: Intracraniale Ganglienzellgeschwülste. Zbl. Neurochir. **4**, 273–307 (1939).
- Zülch, K. J.: In: Handbuch der Neurochirurgie, III. Band: Pathologische Anatomie der raumbeengenden intracranialen Prozesse, S. 381–399. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.
- Brain tumors, their biology and pathology, pp. 198–201. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1965.

Dr. F. H. Stefani
Dr. P. Mehraein
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
BRD-8000 München 23
Kraepelinstraße 2
Deutschland