**Pathologisch-anatomische Bemerkungen zu dem zweiten
vorstehenden Fall A. Fraenkel's.¹⁾**

Von Dr. C. Benda.

Die Bedeutung von Epitheleinsprengungen in echte Gliome ist erst neuerdings, und zwar zuerst von Stroebe einer eingehenden Aufmerksamkeit gewürdigt worden.

Besonderes Interesse beansprucht dann vor allem die Geschwulst, die Werner Rosenthal letzthin beschrieben hat. Durch die Freundlichkeit des Autors war ich schon vor einem Jahre in der Lage, seine schönen Präparate kennen zu lernen, und kann heute mit seiner Erlaubniss eins derselben, welches ich nach einer später

¹⁾ Nach der Discussion im Verein für innere Medicin, Sitzung vom 16. Mai 1898.

zu erwähnenden Methode gefärbt habe, hier zeigen. Dieser Fall besteht fast ausschliesslich aus Epithelcanälen und Cysten, die von verhältnissmässig geringen Gliawucherungen umgeben sind, und ist von dem Autor als Neuroepithelioma gliomatousum microcysticum bezeichnet worden. Dem Falle Rosenthal's würde sich der A. Fraenkel's nahe anschliessen. Er unterscheidet sich von ihm durch zwei Umstände: dass die Entwicklung der Epithelcanäle auf ziemlich kleine Abschnitte der Geschwulst beschränkt ist und dass der übrige grössere Theil der Geschwulst durch ein äusserst malignes Gliosarkom dargestellt wird.

Um das Interesse, welches die epithelialen Einsprengungen bei Voruntersuchern und bei mir erregt haben, zu begründen, muss ich einige kurze entwicklungsgeschichtliche Auseinandersetzungen einschleichen. Unsere heutige Anschauung über die Entstehung der Glia, die, nebenbei bemerkt, durch die besondere Auffassung Weigert's über die Gliafasern nicht berührt wird, basiert im wesentlichen auf den Untersuchungen Wilhelm His'. Wir haben aus denselben erfahren, dass die Gliazellen, ebenso wie die Ganglienzellen von der epithelialen Wand des embryonalen Medullarrohrs abstammen. Dieses Epithel theilt sich in zwei Zellarten. Die eine Art, die Neuroblasten, geben die Bildungselemente der Ganglienzellen, die uns hier vorerst nicht interessieren. Die anderen, die Spongioblasten, stellen die Stammform der Gliazellen dar. Sie behalten zunächst den epithelialen Charakter, indem sie mit ihren central gerichteten Enden die Medullarhöhle begrenzen; ihre nach aussen gerichteten Enden dagegen bilden ein feines Fasergerüst, welches die ganze Wanddicke der Medullaranlage durchsetzt und die Neuroblasten und ihre Fortsätze einschneidet. Dieses Verhalten, welches im fötalen Rückenmark mit Hilfe der Golgi'schen Methode von mehreren Seiten, besonders von v. Kolliker, Ramon y Cajal und anderen, bestätigt wurde, bleibt bei niederen Wirbelthieren auch dauernd das herrschende. Im Froschrückenmark kann man z. B. auch mit einfachen Methoden wie Eisenhämatoxylin die Verzweigung der basalen Fortsätze der Centralcanalepithelien bis an die Pia verfolgen. Bei den höheren Wirbelthieren, also auch beim Menschen, compliciren sich die Verhältnisse, indem Tochterzellen der Spongioblasten aus dem Epithelverband ausscheiden und in die Tiefe des an Masse stark zunehmenden Organs gedrängt werden. Aus diesen werden dann nach weiteren Umbildungen die Spinnen- und Sternzellen der Neuroglia. Das, was hier das Epithel des Centralcanals ausmacht, ist also nur derjenige Rest des primitiven Spongioblastenlagers, der in seiner ursprünglichen Form und Lagerung verblieben ist. Diese Zellen nehmen also, wie auch Rosenthal treffend hervorhebt, eine vollkommene Sonderstellung unter den Körpergeweben ein: sie stammen ja zweifellos von einem echten Epithel ab; aber nur ihr centrales, oberflächliches Ende behält den epithelialen Charakter, ihr äusseres, basales Ende geht unmittelbar in die morphologisch und functionell den Binde-substanzen sehr ähnliche Neuroglia über. Man könnte die Centralcanalzellen wie Rosenthal als ein Zwitterding zwischen Epithel und Binde-gewebe betrachten, wenn dabei nicht das Bedenken bliebe, dass auch die Neuroglia eben kein echtes, mesenchymales Binde-gewebe ist. Es ist aber jedenfalls für das Verständniss der histologischen Stellung dieser Elemente zweckmässiger sich klar zu machen, dass das Centralcanalepithel und die Neuroglia genetisch und morphologisch eine Einheit bilden, innerhalb deren die epithelialen Elemente den primitiveren, unvollkommen differenzirten Zustand, die Stern- und Spinnzellen das ausdifferenzirte Stadium darstellen. Es sei hier sogleich darauf hingewiesen, dass von den Zellauskleidungen der Hirnhöhlen und den Derivaten der primären Augenblase nur ein Theil der Elemente die gleiche Bedeutung hat. Das sind die sogenannten Ependymzellen der Hirnhöhlen, die Müller'schen Fasern der Retina und allenfalls die Cyliinderepithelien der Ora serrata und Pars ciliaris retinae. Eine völlig abweichende Stellung beanspruchen dagegen die Epithelien der Plexus chorioidei, das Pigmentepithel der Retina und Iris (und vielleicht die erwähnten Epithelien der Ora serrata und Pars ciliaris, deren Einordnung etwas unsicher ist). Diese Elemente sind nämlich keine übrig gebliebenen Spongioblasten, sondern Abkömmlinge der Gesamtanlage des Medullarrohrs; sowohl nach ihrer Genese, wie nach ihrem definitiven morphologischen Verhalten steht nichts im Wege, sie als echte Epithelien anzusehen. Jedenfalls ist es nöthig, sie in ihrem normalen und pathologischen Verhalten strengstens von jenen Pseudoepithelien zu trennen, obgleich sie ihrer Abstammung nach mit ihnen natürlich verwandt sind. Ich würde es für angezeigt halten, für letzteres Gewebe auf den Namen Epithel möglichst zu verzichten, oder wenigstens durch Zusätze wie Pseudo- die Bedeutung dieses Begriffes einzuschränken. Gegen Rosenthal's Benennung „Neuroepithel“ habe ich das grosse Bedenken, dass nach der genetischen Herleitung gerade das nervöse Element, die Abkömmlinge der Neuroblasten, der epithelartigen Auskleidungsschicht fehlen. Am einfachsten wäre es wohl, wenn man den für die Hirn-

höhlenauskleidungen eingebürgerten Namen Ependym, durch den die Sonderstellung des Gewebes hinreichend bezeichnet wird, auch durchgehend für das sogenannte Centralcanalepithel verwendete.

Ueber die morphologische Stellung der epithelartigen Höhlenauskleidungen in den uns beschäftigenden Geschwülsten kann nun kein Zweifel bestehen. Die Verbindungen der basalen Zellfortsätze mit der Geschwulstglia sind am schönsten in Rosenthal's Fall nachgewiesen, auch in dem vorliegenden sind sie durchaus deutlich erkennbar. Die Zellen kennzeichnen sich dadurch als jene epithelioiden Spongioblasten, als Ependymzellen. Es fragt sich nun weiter, welche Schlüsse aus dem Vorkommen dieser Zellen für die genetische und systematische Stellung jener Geschwülste zu ziehen sind. Vor allem leuchtet es wohl nach den obigen Ausführungen ein, dass die Neubildungen durch diesen Bestandtheil nicht zu Mischgeschwülsten von Epithel und Bindegewebe gestempelt werden, um etwa in die Kategorie der gutartigen oder bösartigen Epitheliome der Plexus chorioidei zu gerathen, die sich in keiner Weise von Epitheliomen und Papillomen anderer Organe unterscheiden. Die Ependymcanäle gehören mit dem gliomatösen Grundgewebe innig zusammen, und es kommt meines Ermessens nur zwei Verhältnisse in Frage. Man könnte daran denken, dass das Auftreten der primitiven epithelartigen Anordnung der Spongioblasten auf einen Entdifferenzirungsvorgang deutet, den Hansemann als Anaplasie bezeichnet und als ein wesentliches Merkmal der Malignität betrachtet. Abgesehen von den Bedenken, die gegen Hansemann's Auffassung der Anaplasie im allgemeinen geäussert sind und von mir getheilt werden, scheint mir diese Deutung der vorliegenden Fälle aus mehreren Gründen unwahrscheinlich. Rosenthal's Fall kennzeichnet sich im allgemeinen wenig als eine eigentlich maligne Geschwulst: eine mindestens fünfjährige Entwicklungsdauer, mässige schliessliche Gesamtausdehnung, Fehlen von Metastasen, Abgrenzung der Geschwulst, mikroskopisch mässiger Zellreichtum mit starker Entwicklung der Zwischensubstanz sprechen nicht für eine mit dem Grade der „Anaplasie“ übereinstimmende Malignität. In A. Fraenkel's Fall ist die Entwicklung der Ependymcanäle auf einen kleinen Abschnitt der Geschwulst beschränkt, der im ganzen central gelegen ist, also von den Abschnitten, in denen sich diese äusserst maligne Geschwulst ausbreitet, weit entfernt ist. Gerade in den jüngsten Knötchen, in denen die Entwicklung die frischeste und lebhafteste ist, fehlen die Ependymlager, und die Entwicklung erfolgt ausschliesslich in der Form spindelförmiger Gliazellen. Unter diesen Umständen bleibt nur die Deutung übrig, dass die Entwicklung der Ependymcanäle nicht im Gefolge der Geschwulstbildung auftrat, sondern den Ausgangspunkt kennzeichnet, eine Deutung, für die sich Stroebe und Rosenthal erklärt haben und der ich mich durchaus anschliesse. Mit dieser Auffassung lassen sich die erwähnten Eigenthümlichkeiten der drei beobachteten Geschwülste wohl vereinigen. Besonders in unserem Falle würde die Wahrscheinlichkeit vorliegen, dass die ependymatösen Abschnitte die ältesten waren und dass hier ursprünglich eine Geschwulst bestand, die der Rosenthal's analog gebaut war und später sarkomatös degenerirte. Nur darin möchte ich aber meinen beiden Voruntersuchern nicht ohne weiteres zustimmen und gleichzeitig meine Bedenken auch auf die ähnliche Theorie der Syringomyelie übertragen, dass mit der Annahme einer primären Ependymwucherung noch nicht eo ipso das Zugeständniss einer embryonalen Grundlage der Geschwulstbildung verknüpft ist. In unserem Falle sprechen aber in der That einige Umstände dafür. Vor allem finden sich die typischen Ependymhöhlen in einem ausserhalb der Pia gelegenen Knoten. Zweitens ist der Hauptsitz des vermuthlichen Ausgangspunktes der Geschwulst in einer Gegend, die wie bei der Spina bifida eine Prädispositionsstelle fötaler Abnormitäten ist. Immerhin zeigt aber auch der Centralcanal in dieser Gegend Atypien, Verdoppelungen, Asymmetrie, die nicht fötaler Herkunft zu sein brauchen, sondern auch durch postfötales sklerotische Processe bewirkt sein könnten. Hiergegen spricht aber ein dritter Umstand, die grosse Jugend des Individuums. Den zwingenden Beweis für die Voraussetzung einer fötalen Missbildung als Grundlage einer solchen Geschwulst würde ich allerdings nur für erbracht halten, wenn nach einer vollständigen Durchuntersuchung der Geschwulst nirgends ein Zusammenhang der Wucherung — sei es der ependymatösen, sei es der sarkomatösen — mit dem Centralcanal oder Hirnhöhlen gefunden wird. Das trifft für unsere Geschwulst nicht zu, da an einem kleinen Abschnitt die Geschwulst bis an das Centrum des Rückenmarks reicht und die Region um den Centralcanal mit diesem in die Geschwulstbildung aufgegangen ist. Immerhin ist die Möglichkeit einer fötalen Ependymverlagerung nicht ausgeschlossen und, wie gesagt, im vorliegenden Falle aus verschiedenen Gründen plausibel. Indess darf diese Veränderung nicht zu weit zurückdatirt werden. Dieselbe muss in allen vorliegenden Fällen jedenfalls nach normaler Anlage und Schliessung des embryonalen Medullarrohrs und nach

vollendeter Differenzirung des Spongioblastenlagers erfolgt sein. Anderenfalls dürften wir wohl erwarten, auch Abkömmlinge der Neuroblasten, also Ganglienzellen in der Geschwulst zu finden. Das Fehlen derselben ist jedenfalls besonders hervorzuheben, und ich fürchte, dass die Bezeichnung Rosenthal's als Neuroepithelioma hierin Missverständnisse aufkommen lässt. Ich habe bei der Demonstration im Verein für innere Medicin die Nomenclatur Rosenthal's beibehalten, würde aber jedenfalls die Bezeichnung Ependymoma für eindeutiger halten. Darnach wäre unser Fall vielleicht als Ependymoma adenoides gliosarcomatosum zu bezeichnen.

Ich möchte noch ein Wort über eine bei dieser Untersuchung angewandte Färbemethode hinzufügen, die mir bei dieser Untersuchung, sowie schon bei zahlreichen anderen, besonders solchen der Haut und des Centralnervensystems, treffliche Dienste geleistet hat und, so nahelegend sie ist, meines Wissens noch nicht besonders beschrieben und empfohlen ist. Sie besteht in einer Combination der Eisenhämatoxylinfärbung nach meiner oder M. Heidenhain's Vorschrift mit der van Gieson'schen Färbung, die besonders bei Alkohollhärtung verschiedene vortheilhafte Gewebsbilder giebt. Paraffin-, Gefrier- oder Celloidinschnitte kommen auf einige (bis 24) Stunden in eine Beize von Liquor ferri sulfurici oxydati (1:2 Aqua destillata) oder von concentrirter wässriger Eisenalaunlösung. Nach sorgfältiger Waschung in mehreren Schalen Wasser folgt Färbung in 1% iger wässriger Hämatoxylinlösung ($\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde), Abspülen in Wasser, Nachfärbung und gleichzeitige Differenzirung in van Gieson's Säurefuchsinpikrinsäuregemisch. Letzteres muss entsprechend der Schnittdicke verschieden lange wirken; dicke Schnitte geben das Hämatoxylin schwerer ab. Bei gewöhnlichen Schnitten von 20—30 μ genügen fünf Minuten für eine sehr feine Differenzirung der Schnitte. Das Chromatingerüst der Zellkerne, ebenso wie die Kerntheilungsfiguren, sind dann intensiv schwarz gefärbt, die Zelleiber, besonders der Epithelzellen, graugelb, verhornte Zellen schwarz. Die leimgebenden Fasern sind leuchtend roth, elastische Fasern gelb, Muskelfasern röthlich gelb. Besonders wichtig, aber allerdings nicht ganz constant, ist die Gliafärbung. Ich habe bisweilen an solchen Präparaten die Gliafasern intensiv schwarz in einer Schärfe erhalten, die der neuen Weigert'schen Färbung nicht nachsteht. In anderem Material sind sie dagegen nur graugelb geworden. Es ist aber möglich, dass diese Unsicherheit nicht von einer Unzuverlässigkeit der Reaction, sondern von den complicirten Conservirungsbedingungen der Gliafasern abhängt, die durch Weigert's Untersuchungen ja bekannt geworden sind. Vielleicht sind ferner auch die Entwicklungsstadien der Gliafasern von verschiedener Färbbarkeit. In Schnitten, die mir Herr College Rosenthal von seinem in Zenker'scher Flüssigkeit gehärteten Material für diese Färbung überlassen hat, glaubte ich sie misslungen. Ich ersehe aber aus seiner Publication, dass meine Schwarzfärbung der Gliafasern an seinen Präparaten in ganz ähnlichen unregelmässigen Bezirken eingetreten ist, wie die von ihm vorgenommene Weigert'sche Färbung. Ich bemerke ausdrücklich, dass die Eisenhämatoxylinfärbung nicht imstande ist, die Weigert'sche Färbung als spezifische Reaction für Gliafasern zu ersetzen, dass sie aber doch durch ihre Anwendbarkeit bei Alkoholfärbung ein wichtiges Hilfsmittel bei der Untersuchung bildet. Die basophilen Granula der Ganglienzellen färben sich bei meiner Färbung schwarz, Zelleib und Achsencylinder röthlich; Fibrinfäden werden schwarz oder grau; rothe Blutkörperchen (nach Müller'scher oder Formolhärtung) schwarz.