

(Aus der Psychiatrisch-Neurologischen Klinik Heidelberg  
[Direktor: Prof. Dr. C. Schneider]).

## Zur Frage des diffusen Glioms.

Von

**Hans-Joachim Rauch.**

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 14. Januar 1943.)

Das Vorkommen multipler Gliome im Zentralnervensystem hat immer das Interesse der Untersucher erregt. Zweifellos gibt es Fälle, die eine Multiplizität nur vortäuschen, bei denen eine geeignete Sektionstechnik den kontinuierlichen Zusammenhang zwischen den einzelnen Geschwulstknoten aufzudecken in der Lage ist, worauf besonders *Hasenjäger* hingewiesen hat. Doch bleiben danach noch Fälle übrig, in denen man eine echte multizentrische Entstehung der Geschwulstknoten annehmen muß. Nach *Ostertag* handelt es sich dabei um absolut koordinierte Blastome, die auf gleichzeitige und gleichartige allgemeine Störung der Zytokinese zurückzuführen seien.

Nun bedeutet das nach den *Ostertagschen* Anschauungen von der dysontogenetischen Entstehung der Gliome, daß an bestimmten Prädiaktionsstellen, vor allem an Nahtstellen, also an Stellen, an denen sich im Lauf der Ontogenese verschiedene Hirnteile aneinanderlegen bzw. miteinander verschmelzen, Keimmaterial fehlerhaft liegenbleibt. Diese liegengebliebenen, undifferenzierten Zellen behalten ihre Vermehrungsfähigkeit und können später plötzlich zu wuchern beginnen. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle scheint es nun nur an einer Stelle zu solch einem Liegenbleiben undifferenzierter, entwicklungsfähiger Zellen zu kommen, denn die einfachen Gliome sind weitaus in der Mehrzahl gegenüber den multiplen. Doch hat die genaue Untersuchung auch tumor-entfernter Hirnteile ergeben, daß in einer weitaus größeren Häufigkeit als man früher anzunehmen geneigt war, auch im gesunden Hirngewebe Wucherungsvorgänge an der Glia beobachtet werden, die in den Rahmen gliomatösen Wachstums zu gehören scheinen.

Es ist ja auch von vornherein wenig wahrscheinlich, daß eine derartige Entwicklungsstörung wie das Liegenbleiben von Matrix auf eine Stelle im Organismus beschränkt sein soll. Es handelt sich hierbei doch um eine Störung, die man zu den dysraphischen rechnen muß, und diese Störungen pflegen erfahrungsgemäß nicht isoliert, sondern in der Mehrzahl der Fälle kombiniert aufzutreten. Die Beobachtung von dem Vorkommen wuchernder Gliazellen in tumorentfernten Hirngebieten bestätigt zwar

die Richtigkeit unserer Erwartung von einem gehäuftem Auftreten dysraphischer Störungen, sie wirft aber gleichzeitig die Frage auf, warum es trotz des offensichtlichen Vorhandenseins wucherungsfähigen Keimmaterials in vielen Fällen nicht zur Ausbildung mehrerer Tumorknoten kommt, sondern die eigentliche Tumorbildung auf eine Stelle beschränkt bleibt. Diese Frage ist allein von der Morphologie her nicht zu beantworten. Es wird durch sie nur noch einmal deutlich betont, daß die Annahme einer dysontogenetischen Störung nicht ausreicht, die tatsächliche Tumorentstehung zu erklären. Sie ist vielmehr nur eine Vorbedingung, ein konstellatives Moment oder eine Teilursache, zu der mindestens noch ein anderer, auslösender Faktor hinzukommen muß. Anders wäre ja die Tatsache nicht zu verstehen, daß viele Tumoren sich erst im Laufe des Lebens entwickeln, während die dysontogenetische Störung ja schon dauernd bestanden haben muß. Ebenso müßte es auch, wenn die dysontogenetische Störung die alleinige Ursache der Tumorentstehung wäre, bei dem oben erwähnten Befund häufiger zum Auftreten multipler Gliome kommen als es tatsächlich der Fall ist. Welcher Natur nun der auslösende Faktor ist, wissen wir nicht. Der Umstand, daß die einzelnen Gliomformen an bestimmte Lebensalter gebunden zu sein scheinen, läßt daran denken, daß es sich hierbei um Änderungen oder Umstellungen im Gesamt des Organismus handelt, wie sie sich etwa auch in den „iktophilen Phasen“ C. Schneiders ausdrücken.

Von den „multiplen“ hat man die diffusen Gliome zu unterscheiden. Ihr wichtigstes Merkmal ist die diffuse Durchsetzung des ganzen Gehirns oder einer Hemisphäre mit Tumorzellen, wobei es in einem Teil der Fälle zu örtlicher Betonung des Prozesses kommt. Die Stellung dieser „diffusen Gliome“ ist noch unsicherer. Nicht nur, daß in jedem der nicht häufig beschriebenen Fälle nachgewiesen werden muß, daß es sich wirklich um einen Tumor handelt, die Erklärung ihrer Entstehung macht große Schwierigkeiten, wenn man nicht mit Landau an eine Umwandlung ortsständiger Glia in Tumorzellen glaubt. Die Fähigkeit zu blastomatösem Wachstum wird der reifen Gliazelle aber allgemein abgesprochen, genau so wie den ausgereiften Zellen anderer Gewebe. Man muß also annehmen, daß in den Fällen des diffusen Glioms, die Glia aus irgendwelchen Gründen nicht zur vollständigen Ausreifung kommt, eine Annahme, die schwer fällt, wenn sonst keine Anzeichen einer Unterentwicklung etwa in Rindenbau usw. gefunden werden. Ostertag beschreibt die diffusen Astrozytome des Hemisphärenmarks als eine besondere Gruppe von Geschwülsten, die im höheren Lebensalter auftreten, und bei denen da sie bei Männern später aufzutreten zu pflegen als bei Frauen, der Gedanke einer hormonalen Auslösung ihres Wachstums nicht von der Hand zu weisen sei. Sie sollen ihre Ursache in der Persistenz multipotenter Zellen aus der embryonalen Zwischenschicht haben. Gegenüber der diffusen Glioblastose des Großhirns seien sie nicht immer sicher abzugrenzen. Bei

diesen Tumoren handelt es sich um solche, die meist nur eine Hemisphäre betreffen. Wir beobachteten in unserer Klinik einen Fall von diffusem Gliom, bei dem es außer einer allgemeinen Durchsetzung weiter Hirngebiete mit Tumorzellen zur Bildung multipler Tumorknoten und zu einer mächtigen Faser gliose des ganzen Gehirns gekommen war.

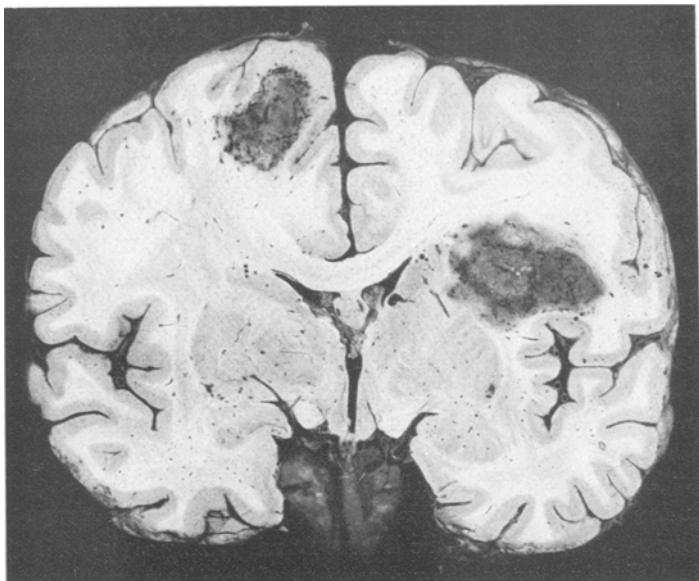


Abb. 1. Frontalschnitt in Höhe der größten Ausdehnung des Linsenkernes von vorne gesehen. Zwei voneinander unabhängige Tumorknoten.

Am 31. 8. 38 wurde der 44jährige J. in benommenem Zustand in unsere Klinik aufgenommen. Seine Ehefrau gab an, daß er von jeher ein Sonderling gewesen sei und nie viel gesprochen habe. Vor drei Wochen habe er plötzlich einen Fuß etwas nachgezogen. Seit etwa einer Woche spreche er verkehrt. Seit gestern könne er nicht mehr laufen. Die Untersuchung ergab eine motorische Aphasie, Parästhesien und Hemiplegie links, doch auch auf der rechten Seite Babinski +, zupfende Bewegungen mit der rechten Hand, die auf einen Thalamusherd bezogen wurden, Stauungspapille rechts stärker als links, Blaseninkontinenz. Patient war offensichtlich desorientiert, benommen, in einer weinerlichen Stimmung. Der Liquordruck war erhöht, die Goldsolreaktion verlief in einer unspezifisch pathologischen Kurve, Eiweiß und Zellzahl war nicht erhöht, Die Luesreaktionen waren in Liquor und Blut negativ. Im weiteren Verlauf verschlimmerte sich der Zustand zusehends. Patient wurde am 9. 9. 1938 in die Chirurgische Klinik zur Ventrikulographie verlegt. Dort starb er, bevor diese durchgeführt werden konnte an zunehmender Kreislaufschwäche.

Bei der Körpersektion wurde außer einer Bronchopneumonie beider Unterlappen kein bemerkenswerter Befund erhoben.

Die Hirnsektion ergab folgenden Befund:

Makroskopischer Befund: Meningen zart, nicht getrübt. An dem gut ausgebildeten Gehirn sind keine Anzeichen von Hirndruck zu erkennen. Die Windungen

sind nicht verstrichen, der Uncus ist nicht verquollen, die Kleinhirntonsillen nicht eingepresst. Die Windungen sind nicht verschmälert, nicht verstrichen. Äußerlich ist kein Tumor zu erkennen. Nach Härtung in Formol wird das Gehirn in Frontalscheiben zerlegt. Man sieht nun im Mark der ersten rechten Stirnwindung etwas vor dem Balkenknie beginnend, einen etwa taubeneigroßen Geschwulstknoten von grauschwarzer Farbe, der sich bis ins Mark der Präzentralwindung erstreckt. (Abb. 1). Der Tumorknoten hat stellenweise die Rinde der ersten Frontalwindung durchwuchert, sein Gewebe geht ohne scharfe Grenze in die Umgebung über. Im hinteren Abschnitt ist der Tumorknoten cystisch zerfallen. Links befindet sich im Mark der zweiten Frontalwindung ein ebensolcher Tumorknoten, der sich nicht ganz so weit nach hinten erstreckt. Er reicht bis in die Höhe der Corpora mamillaria. Ein kleinerer, etwas länglich gestreckter Geschwulstknoten ist im vorderen Balkenabschnitt etwa in Höhe der größten Ausdehnung des Caudatumkopfes eingelagert. Er reicht vom rechten oberen lateralen Ventrikelswinkel bis zum Septum pellucidum. Die verschiedenen Tumorknoten zeigen makroskopisch keine Verbindung untereinander. Piametastasen und Metastasen in den inneren Liquorräumen sind nicht zu finden.

Histologisch: In ihrem mikroskopischen Aufbau gleichen sich die einzelnen Tumorknoten weitgehend. Sehr zellreiche Partien wechseln mit Stellen ruhigeren Aufbaus, an denen die Zellen in regelmäßigeren und gleichmäßigeren Abständen liegen. Gerade in den zellreichen Gebieten zeigt sich ein großer Reichtum an Zellformen.

Neben großen, blassen Kernen, die man nach ihrem Aussehen und färbereichen Verhalten als Makrogliakerne ansprechen muß, finden sich kleinere, dunkle Rundkerne, die an Oligodendrogliakerne erinnern, längliche an beiden Enden spitz zulaufende oder mehr birnförmige Kerne (Abb. 2), die wir als uni- und bipolare Spongioblasten bezeichnen möchten und die an vielen Stellen die Hauptmasse der Geschwulstzellen ausmachen. Außerdem sehen wir in großer Zahl nicht ohne weiteres einordenbare, ganz unregelmäßig gebaute Zellformen mit oft bizarren Auswüchsen der Kerne, plumpe wurstförmige Kernformen neben sehr langen, fast fadenförmigen Kernen, viereckige Kerne, hantelförmige Kerne usw. In den meisten Gesichtsfeldern entdecken wir auch mehrkernige Riesenzellen, bei denen die Kerne teils von gleicher Größe und dann kranzförmig im Zellplasma angeordnet sind, teils ganz unterschiedlich groß und dann auch unregelmäßig im Zelleib verteilt sind. Die Geschwulstknoten sind von kleineren Blutungen und Nekrosen durchsetzt, die aus einer homogenen, sich mit Eosin rosa färbbaren Masse bestehen, in der zuweilen noch einige intakte Gefäße, Chromatinbrocken und mit Blutpigment und mit Fett beladene Körnchenzellen zu sehen sind.

Am Rand der Nekrosen erleiden die Geschwulstzellen regressive Veränderungen, die Kerne sind kleiner und dunkler, im Zelleib ist tröpfchenförmiges Fett nachweisbar, andere wieder sind im Zerfall begriffen, man sieht von ihren Kernen nur noch

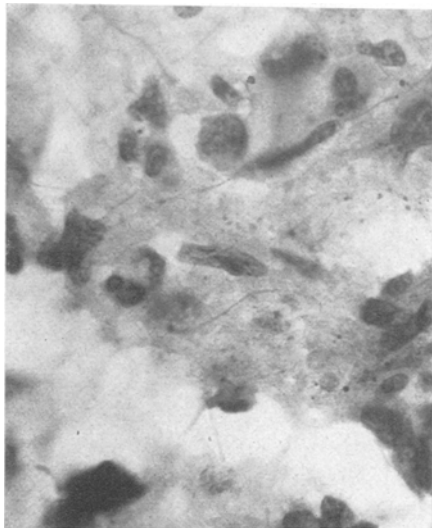


Abb. 2. Ausschnitt aus einem Tumorknoten. Gliafaserfärbung nach Holzer. (Auszug 35 cm, Obj. Zeiß 90, Okular 6).

einige Chromatinbröckchen, und den Leib nur noch schattenhaft angedeutet. Durch die Nekrosen einerseits und die Tatsache andererseits, daß die Zellen immer in der Umgebung größerer Gefäße gut erhalten sind, wird eine Rosettenbildung vorge-  
täuscht. Auf den nach *Holzer* gefärbten Schnitten sieht man, daß die Geschwulst-  
zellen, besonders deutlich nach dem Inneren der einzelnen Knoten zu, ein Syncytium  
bilden. Gliafasern sind nur in den Randzonen der Geschwulst darstellbar. Hier  
finden sich große Faserspinnen mit derben, breiten Fortsätzen, die ungewöhnlich  
weit zu verfolgen sind. Der Zelleib der meisten dieser Faserastrocyten ist geschwollen  
und blaß, der Kern vielfach dunkel und pyknotisch überfärbt. Nach dem Inneren

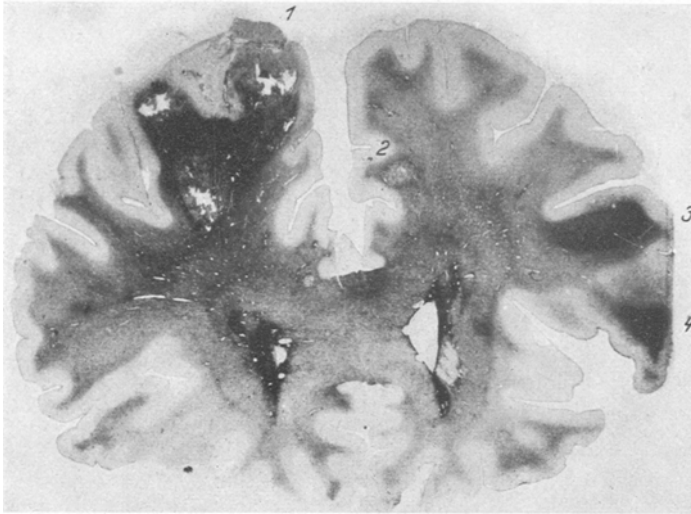


Abb. 3. Frontalschnitt auf der Höhe des Balkenknie. Das ganze Mark ist sklerosiert. Bei 1, 2, 3, 4 Tumorknoten. (Die Dunkelfärbung ist hier nicht durch Gliafasern sondern durch die Zellanhäufung entstanden). Dichtere Gliose ohne stärkere Zellvermehrung in der unmittelbaren Umgebung der Seitenventrikel.

der Geschwulstknoten zu werden die Gliafasern schlechter färbbar, sie bekommen ein körneliges, unscharfes Aussehen und verlieren sich schließlich in den Brücken das Syncytiums, Markscheiden und Achsenzylinder sind in den Tumorknoten nicht nachweisbar. Gefäße sind reichlich vorhanden, fast alle zeigen Wucherungser-  
scheinungen an Endothel und Adventitia. Viel sind auch regressiv verändert, die  
einzelnen Schichten der Gefäßwand sind färberisch nicht mehr recht zu trennen,  
die Wände sind verdickt und überfärbt. Die einzelnen Tumorknoten sind umgeben  
von einem Wall von Gefäßen, von denen zahlreiche, neue Capillaren ausgehen.  
Auch an der Organisation der Nekrosen beteiligen sich die Gefäße. Man sieht, wie  
sich von ihren Wänden an manchen Stellen massenhaft Fibroblasten lösen und in  
dichten Zügen in die Nekrose eindringen.

Ein überraschendes Bild bieten Schnitte, die makroskopisch von tumorösen Ver-  
änderungen frei sind. Auf nach *Spielmayer* gefärbten Frontalschnitten sieht man  
deutlich am Ausfall der Markscheiden die schon bei Betrachtung mit dem bloßen  
Auge als Tumor imponierenden Stellen. Aber außerdem bemerkt man eine diffuse  
Lichtung der Markscheiden fast im ganzen Centrum semiovale und mottenfraß-  
ähnliche Stellen in beiden Putamina, im Claustrum, in der äußeren und äußersten  
Kapsel, und eine wieder mehr diffuse Lichtung in beiden inneren Kapseln und im

Hirnschenkelstiel. Den größeren Markscheidenausfällen entspricht auf nach *Holzer* gefärbten Übersichtsbildern eine gliafaserarme Anhäufung von Tumorzellen. Dagegen findet sich an den Stellen, an denen nur eine diffuse Lichtung der Markscheiden zu beobachten war, eine dichte Fasergliose. Darüber hinaus ist das gesamte Mark der Großhirnhemisphären sklerosiert (Abb. 3), und zwar finden sich überall, nicht nur in unmittelbarer Umgebung der Tumorknoten, Faserspinnen von teils pathologischer Form und eine feinfaserige dichtmaschige Gliose, deren Fasern nicht ohne weiteres mit Gliaspinnen in Zusammenhang gebracht werden können. Diese Gliose beschränkt sich im wesentlichen auf die weiße Substanz. Doch finden wir als Mitbeteiligung des Graus eine überaus starke Randgliose, von der einzelne Gliafasern bis in die tieferen Schichten der Hirnrinde ausstrahlen und an manchen Stellen Faserspinnen auch in der Hirnrinde. Aber nicht nur in den Großhirnhemisphären finden wir die Gliafasern, auch im Putamen finden sich Faserspinnen und Gliafasern, im Marklager des Kleinhirns und seinen Markstrahlen, in den Hirnschenkelstielen, in den Pyramidenbahnen, im roten Kern. Ein Schnitt aus der Medulla oblongata in Höhe der oberen Oliven zeigt z. B. eine ausgesprochene Fasergliose des Fasciculus solitarius, des inneren und äußeren Vlieses der Olive, wobei das Olivenband selber frei bleibt, des Lemniscus med., des Corpus restiforme und der Pyramiden, außerdem eine starke Randgliose, von der Fasern tief ins Innere reichen. Die dorsal gelegenen Kerne, die Substantia reticularis, der Fasc. longitudinalis sind frei von Gliafasern. Zu betonen ist noch die starke Beteiligung des Ependym an der Gliose. Vor allem die subependymäre Faserschicht ist überall sehr verbreitert, die Zellkerne sind vermehrt. *Auf allen Schnitten sind aber nicht nur die Gliafasern vermehrt, vielmehr finden wir überall auch abgesehen von den eigentlichen Tumorknoten, pathologische Gliazellen, die wir als Tumorzellen ansprechen müssen.* Diese Zellen, es handelt sich fast ausschließlich um *Spongioblasten*, liegen nun nicht in dichten Zügen oder Gruppen zusammen, sondern in weiten Abständen, die allerdings stark wechseln (Abb. 4). Während in manchen Gegenden in jedem Ölimmersionsfeld mehrere derartige Zellen zu sehen sind, findet man an den anderen Stellen nur alle 2—3 Gesichtsfelder eine derartige Zelle (Abb. 5). Nur im Mittelhirn und in der Medulla oblongata können keine Tumorzellen gefunden werden.

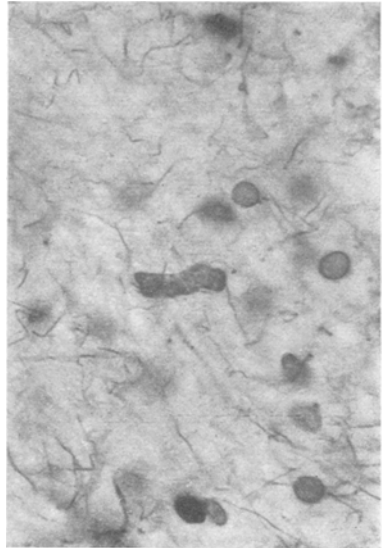


Abb. 4. Eine Tumorzelle aus dem rechten Occipitallappen. Gliafasern. (Holzers Gliafaserfärbung, Aufnahme wie Abb. 1).

Wir fassen den anatomischen Befund noch einmal kurz zusammen: Das bei Betrachtung von außen von Veränderungen freie Gehirn zeigt bei Zerlegung in Frontalscheiben mehrere, makroskopisch voneinander unabhängige Tumorknoten. Bei der histologischen Untersuchung stellt sich heraus, daß beide Großhirnhemisphären, das Zwischenhirn und Kleinhirn in wechselnder Stärke diffus von tumorösen Zellen durchwuchert sind. Außerdem zeigen die genannten Gebiete und die

Med. oblongata, in der keine Tumorzellen gefunden wurden, eine starke Fasergliose, die sich im wesentlichen auf die weiße Substanz beschränkt.

Es erhebt sich nun die Frage, wie es zu der multiplen Tumorbildung und zu dem diffusen Auftreten der Geschwulstzellen gekommen ist. Selbst wenn man annehmen wollte, daß es sich bei den verschiedenen makroskopisch sichtbaren Tumorknoten nicht um echte multiple Gliombildungen handelt, sondern daß etwa von einer Hemisphäre aus Tumorzellen den Balken durchwandert haben, und daß es auf diese Weise zu der Bildung eines weiteren Tumorknotens auf der Gegenseite gekommen ist,

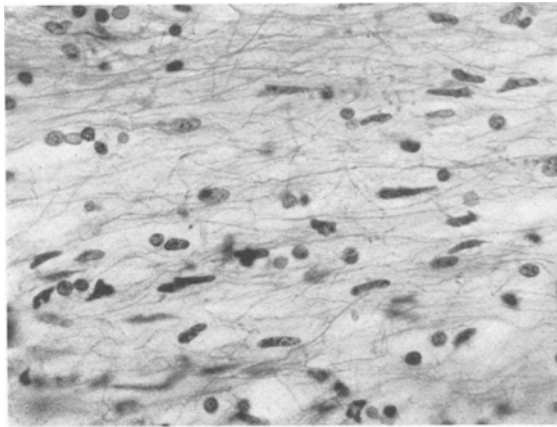


Abb. 5. Tumorzellen im vorderen Balkenabschnitt, Gliafasern. (Holzers Gliafaserfärbung, Auszug 35 cm, Zeiß Ölimmersion  $\frac{1}{2}$ , Okular 6).

so erklärt diese Annahme doch nicht das Vorkommen einzelner Tumorzellen in Gebieten, wie dem Kleinhirn, die von dem Haupttumor weit entfernt sind, und zu denen keine direkte Verbindung nachzuweisen ist. Die Verschleppung der Tumorzellen kann nicht auf dem Wege des inneren Liquors erfolgt sein, da keiner der größeren Tumorknoten einen der Ventrikel erreicht und auch keine Ventrikelmatastasen aufzufinden sind. Über den äußeren Liquorweg oder durch Vermittlung der Pia, kann die Verbreiterung nicht erfolgt sein, da die Rinde bis auf eine kleine Stelle ganz von tumorösen Veränderungen verschont ist und die Hirnhäute vollkommen frei sind. Auch im Kleinhirn sind ja in der Rinde keine Tumorzellen anzutreffen, sondern nur vereinzelte Exemplare im Mark. Gefäße können den Transport der Tumorzellen auch nicht vermittelt haben, denn wir kennen keine direkte Gefäßverbindung vom Frontale zum Kleinhirn. Es ist auch nicht so, daß man von einem infiltrierendem Wachstum der Geschwulst sprechen könnte. Dazu müßte man einen kontinuierlichen Strom von Zellen nachweisen können, der sich von dem Zentrum der Geschwulst zu den anderen tumorösen Gebieten ergießt.

Die Eigenart der diffusen Durchtränkung des Gehirns mit Tumorzellen in unserem Falle ist aber gerade, daß die Zellen, wohl zuweilen in Grüppchen und kleineren Häufchen zusammenliegen, daß dazwischen aber wieder größere Strecken fast frei von Tumorzellen sind, und daß in manchen Gebieten ausschließlich einzelne, in mehr oder weniger weiten Abständen voneinander liegende, pathologische, in tumoröser Umwandlung befindliche Zellen zu beobachten sind.

Wir sind also durch den Befund zu der Annahme gezwungen, daß es sich bei diesen Zellen um *autochthone Gliazellen* handelt, die sich *am Ort ihrer Entstehung in Tumorzellen umgewandelt* haben. Ähnliche Befunde sind schon von anderen Autoren erhoben worden, unter anderen von *Schwartz, Klauer, Hallervorden* und *Scheinker*.

So beschreibt *Schwartz* und *Klauer* einen Fall von diffuser, systematischer, blastomatöser Wucherung des gliösen Apparats im Gehirn. Hier fiel schon bei Betrachtung mit bloßem Auge eine Verdickung des Balken, des Fornix und des Septum pellucidum auf. Auch hier fehlten alle anatomischen Zeichen des Hirndruckes. Mikroskopisch waren gewisse Stellen des Frontalmarks, die makroskopisch durch ihre Rauhigkeit auffielen, Sitz eines sehr zellreichen Tumors, in dem Gliakerne von geradezu phantastischen Ausmaßen produziert wurden, deren Ausmaße und Strukturen von einer Laune des Zufalls gestaltet schienen. Auch außerhalb des eigentlichen Proliferationszentrums fanden sich im ganzen Gehirn zerstreut Geschwulstzellen. Trotzdem an allen untersuchten Stellen diese Zellen zu finden waren, war die normale Struktur des Gewebes nicht beeinträchtigt, im Gegenteil war sie oft noch durch die Geschwulstzellen hervorgehoben. Die Autoren betonen, daß man bei Betrachtung dieser Befunde zu der Auffassung eines multizentrischen Wachstums der Geschwulst kommen müsse. Es gäbe keinen Weg, auf dem Tumorzellen von den frontalen Gegenden z. B. ins Kleinhirn verschleppt werden könne. Man könne sich ja auch denken, daß sich die Zellen von einer Stelle ausgehend zwischen Fasern oder Spalten des normalen Gewebes nach allen Richtungen vorwärts gedrängt haben. Die gleichmäßige Veränderung in den entferntsten Gebieten des Gehirns sei aber auf diese Weise nicht zu erklären. Auch sei nichts von einem Durchbruch der Geschwulstzellen in entfernte Gebiete zu bemerken. Es bleibe keine andere Möglichkeit der Erklärung, als daß durch irgendeine Beeinflussung der gesamte gliöse Apparat des Gehirns überall auf einmal in Wucherung geraten sei. Das diffuse Gliom stellte das Produkt systematischer diffuser Wucherungen der Glia dar. *Hallervorden* sah in zwei Fällen von erblichem Gliom Tumorzellen in allen Hirngebieten. In dem einen Fall bestand ein Proliferationszentrum im rechten Schläfenlappen. Der Tumor wurde als Medulloblastom bezeichnet, da er aus kleinen, völlig undifferenzierten Gliazellen bestand und zahlreiche Mitosen aufwies. Gliafasern wurden nicht gefunden. Metastatische Verbreitung der Tumorzellen wurde



abgelehnt, da keine Beziehungen zu den weichen Hirnhäuten und den Gefäßen bestanden. Es wurde eine dysontogenetische Störung für die Entstehung diffuser Glioblastome verantwortlich gemacht, die verwandtschaftliche Beziehung zu der tuberösen Sklerose und der Neurofibromatose habe. Im zweiten Fall *Hallervordens* zeigte das Gehirn eine starke Abplattung der Windungen, die rechte Hemisphäre war etwas voluminöser als die linke, an der Basis war neben dem Chiasma links die Hirnsubstanz fingerkuppenartig vorgewölbt. Der Hirnstamm in der Vierhügelgegend und dem vorderen Teil der Brücke links erheblich umfangreicher, als rechts, dabei war die normale Struktur des Gewebes erhalten. Das ganze Gehirn war mit Geschwulstzellen diffus durchsetzt. Es bestanden einzelne Proliferationszentren mit Riesenzellen, Mitosen und kleinen Nekrosen, aber keine eigentlichen Tumorknoten. Die Rinde war mitergriffen, über das Vorkommen von Gliafasern ist nichts erwähnt. Etwas anders liegen die Fälle, an Hand derer *Scheinker* eine Krankheitsform „Glioblastose“ zu umgrenzen sich bemüht. Er fand in seinem ersten Fall, daß Hirnstamm und Medulla oblongata eine diffuse Volumenzunahme erfahren hatten, die hervorgerufen war durch eine mächtige Wucherung von Gliazellen mit deutlicher Vermehrung der Gliafasern. Diese Proliferation der gliösen Elemente zerstörte jedoch die normale Gewebsstruktur nicht und verschonte das Nervensystem weitgehend. Mikroskopisch war der Prozeß durch blastomatöse Wucherung des Gliagewebes gekennzeichnet, das an der Peripherie infiltrativ vordringt und in der Mitte ein zellarmes faserreiches Gewebe hinter sich läßt. Als kennzeichnende Besonderheiten wurden noch der Untergang der Markscheiden bei relativem Erhaltenbleiben der Achsenzyylinder, das Fehlen sekundärer Degenerationen, entzündlicher Erscheinungen und von Körnchenzellen erwähnt. Im zweiten Falle, war die rechte Hemisphäre im Bereich der Frontal-Zentralregion etwas gequollen und von deutlich erhöhter Konsistenz. Der Farbunterschied zwischen Mark und Rinde war an dieser Stelle verwischt. Mikroskopisch war der Prozess auch hier gekennzeichnet durch eine hochgradige, gegen die Rinde hin zunehmende Vermehrung der Glia, beträchtliche Zunahme der Gliafasern, besonders in der weißen Substanz, die stellenweise von Zellen unabhängig zu sein scheint, Anpassung der gewucherten Elemente an die Struktur des normalen Gewebes, die dadurch auch in pathologisch veränderten Gebieten erhalten bleibt. Wie im ersten Falle waren auch hier die Markscheiden weitgehend zerstört, während die Achsenzyylinder relativ erhalten waren. Sekundäre Degenerationen fehlten ebenso wie regressive Veränderungen und entzündliche Reaktionen des mesodermalen Gewebes. Der Autor diskutiert ausführlich, ob seine Fälle bei den Gliomen oder der diffusen Sklerose einzuordnen seien und stellt aus der Literatur fest, daß Beobachtungen, die weitgehende Übereinstimmungen mit seinen haben, teils als Gliome, teils als diffuse Sklerose rubriziert worden seien.

Auch in unserem Falle muß man fragen, ob es sich um eine Geschwulstbildung handelt, oder ob nicht ein der Gruppe der diffusen Sklerosen nahestehender Prozeß vorliegt. Der Hauptgrund für diese Erwägung bildet die weitgehende Sklerosierung des Menisphärenmarkes und anderer Gebiete des Gehirns. Eine Gliafaserwucherung als Reaktion des umgehenden Gewebes auf eine Geschwulst ist ja bekannt. Es handelt sich dann immer um eine örtlich beschränkte Erscheinung, während in unserem Falle gerade die *ubiquitäre Bildung von Gliafasern* (s. Abbildung) das Charakteristische und Besondere ist. Doch spricht der sonstige Befund gegen eine diffuse Sklerose, vor allem der Befund in den Proliferationszentren. In den Fällen *Scheinkers* ist es gerade das Kennzeichnende, daß die Herde von einem Wall wuchernder, blastomatöser Gliazellen umgeben werden, die infiltrierend in das Gewebe eindringen, während sie im Zentrum des Herdes eine kernarme, faserreiche Narbe hinterlassen. In unserem Falle sind im Gegensatz hierzu in den Tumorknoten selber keine Gliafasern nachzuweisen. Außerdem spricht das Fehlen aller entzündlichen Erscheinungen und von Fettkörnchenzellen am Rande der „Herde“ gegen die Annahme einer diffusen Sklerose. Da es sich klinisch um einen äußerst akuten Verlauf des Krankheitsprozesses gehandelt hat, müßten wir im Falle einer diffusen Sklerose mit dem Auftreten zahlreicher Fettkörnchenzellen vor allem in der Grenze der Herde gegen das gesunde Gewebe als der Stelle des stärksten Markscheidenzerfalls rechnen. Die Tatsache, daß Markscheiden und Achsenzyylinder in den Herden gleichmäßig zerstört sind, möchten wir im gleichen Sinne anführen, wenn auch Fälle von diffuser Sklerose bekannt sind, bei denen die Achsenzyylinder weitgehend geschädigt sind. Wenn wir nun also für das Vorliegen einer echten Geschwulst entschieden haben, so erhebt sich die Frage, ob sie sich nach den *Ostertagschen* dysontogenetischen Gesichtspunkten einordnen läßt. Dabei stößt man auf die Schwierigkeit, daß keiner der Tumorknoten seinen Ausgang von den für die *Ostertagschen* Genese typischen Entstehungs-orten nimmt. Keiner der Tumorknoten reicht an die ependymäre Matrix heran, keiner sitzt an „Nahtstellen“. Es bliebe nur übrig an eine Entstehung aus multipotenten in der Hemisphärenzwischen-schicht liege-gebliebenen Zellen zu denken. Damit kann man die in den Hemisphären gelegenen Tumorknoten erklären, nicht aber das Vorkommen von Tumorzellen im Kleinhirn, in der inneren Kapsel usw., denn wir haben ja schon oben gezeigt, daß von einer Einwanderung dieser Zellen nicht die Rede sein kann, sondern daß wir eine Entstehung aus ortsständiger Glia annehmen müssen. Da die Dichtigkeit der tumorös veränderten Zellen in den einzelnen Gehirnteilen ganz verschieden ist und die verschiedene Mächtigkeit der Geschwulstknoten auf ein unterschiedlich langes Bestehen hinweist, müssen wir annehmen, daß die blastomatösen Veränderungen der verschiedenen Gebiete in einem zeitlichen Nacheinander aufgetreten sind. Man könnte sich also vorstellen, daß nachdem die Glia einmal an

einem Punkt zu wuchern begonnen hat, von diesem primären Tumorknoten Wucherungsreize ausgegangen sind, die ihrerseits andere Gliazellen zu blastomatösem Wachstum angeregt haben. Diese Art der Entstehung multipler Tumoren ist ja nicht nur in der Allgemeinpathologie erörtert worden, auch speziell für die Entstehung multipler Gliome hat sie *Spatz* in Erwägung gezogen. Wir müßten dann allerdings weiterhin annehmen, daß nur bestimmte Gliazellen auf diesen Wucherungsreiz ansprechen und blastomatös entarten, während andere entweder auf denselben Reiz oder vielleicht auch auf die Anwesenheit blastomatöser Zellen in ihrer unmittelbaren Nachbarschaft mit der Produktion von Gliafasern antworten, was ja eine zu der normalen Glia gehörige Reaktionsweise ist. Daß es sich trotz der weiten Verbreiterung nicht um eine systematische Wucherung des ganzen gliösen Apparates handelt wie in dem Falle von *Schwartz* und *Klawer*, daß vielmehr nur einzelne Zellen die Möglichkeit blastomatöser Entartung besitzen, geht auch aus der Tatsache hervor, daß die Glia der Rinde sich nicht an der Wucherung beteiligt.

Wir können also annehmen, daß auch in unserem Falle eine Bedingung für das Entstehen des Glioms eine dysontogenetische Störung ist, und zwar ein Stehenbleiben einzelner Gliazellen auf einer primitiveren Entwicklungsstufe. Wir müssen offenlassen, ob diese Störung ursprünglich sich nur auf die Großhirnhemisphären erstreckt, also mit der *Ostertag*-schen Ansicht, der Persistenz multipotenter Zellen aus der fetalen Zwischenschicht übereinstimmt. Für die Entstehung der Tumorzellen in den anderen Hirngebieten wären wir dann zu der Annahme gezwungen, daß auch vollentwickelte, ausgereifte Gliazellen unter bestimmten Bedingungen zu blastomatösem Wachstum gebracht werden können. Mit dieser Annahme wäre die Tatsache ganz gut vereinbar, daß es nur in den Großhirnhemisphären als den Orten der primären Tumorentstehung zu eigentlicher Geschwulstknotenbildung gekommen ist. Andererseits ergibt sich aber die fast unüberwindbare Schwierigkeit, zu erklären, warum nur einzelne Gliazellen in den anderen Hirngebieten tumorös entarten. Es muß also doch irgendeine Eigenschaft der Zellen selber geben, die sie zum Wuchern befähigt, und da kommt man nicht um die Annahme herum, daß es sich bei ihnen eben um primitivere Zellen mit noch erhaltener Wachstumspotenz handelt. Man müßte dann aber als möglich unterstellen, daß auch an anderen als den typischen *Ostertag*-schen Stellen im Laufe der Ontogenese primitive Zellen liegenbleiben können. Daß es sich wirklich um auf einer tieferen Entwicklungsstufe stehengebliebene Zellen handelt, die noch nicht die volle Reife der Gliazelle erlangt haben, geht auch aus der Tatsache hervor, daß sie nicht in der Lage sind, Gliafasern hervorzubringen. Nicht nur kommen in den eigentlichen Tumorknoten keine Gliafasern vor, auch mit den verstreut im Gewebe liegenden Tumorzellen kann man keine Gliafasern im Zusammenhang bringen. Dabei möchten wir bemerken, daß wir es nicht für prinzipiell ausgeschlossen

halten, daß auch ausgereifte Gliazellen blastomatös wuchern können. Denn die Fähigkeit zur Vermehrung kann man ihnen nicht schlechterdings absprechen. Es gibt ja reparatorische und entzündliche Prozesse, die mit einer Vermehrung der Gliazellen einhergehen. Es ist nur die besondere Art des Wachstums, das ungezügelte und destruierende an ihm, was den Gedanken an eine Besonderheit der wuchernden Zellen nahelegt, natürlich außer der Tatsache, daß nur einzelne Zellen dieses Wachstum aufweisen. Sonstige Befunde, die auf eine entwicklungsmäßige Unreife des ganzen Gehirns hinweisen, wie sie etwa *Hallervorden* in einem seiner Fälle in der Anordnung der Ganglienzellen in der Großhirnrinde in einzelnen Säulen sah, konnten wir nicht erheben. Wenn wir nun annehmen, daß es sich bei der diffusen Durchsetzung weiter Hirngebiete mit Tumorzellen um Wucherung ortsständiger, auf niedriger Entwicklungsstufe stehengebliebener Zellen handelt, so erhebt sich wieder die Frage, warum es an einigen Stellen zur Ausbildung richtiger Tumorknoten gekommen ist, und an vielen anderen Stellen nicht. Wir müssen gestehen, daß der anatomische Befund uns darauf keine sichere Antwort gibt.

Wir können nur feststellen, daß die Zahl der tumorösen Zellen im Großhirnmark am größten ist, und daß sie nach kaudalwärts abnimmt, so daß schließlich in der Medulle oblongata keine blastomatösen Zellen mehr zu finden sind, ferner daß die blastomatöse Wucherung ganz allgemein gesprochen sich in der Hauptsache auf die weiße Substanz beschränkt. Das kommt besonders dort zum Ausdruck, wo sich graue Massen und Faserbahnen eng verflechten, z. B. im Übergang von Zwischen- und Mittelhirn, wo in den Hirnschenkelstielen viele Tumorzellen sichtbar sind, die auch in kleinen Häufchen zusammenliegen, während die Substantia nigra vollkommen frei bleibt, oder im Gebiet der Stammganglien, wo sie auf die striopallidäre Faserung beschränkt ist. Auch die Gliafaserbildung findet nur in der weißen Substanz statt. Dieser Tatbestand ist dort besonders auffällig, wo es nur zu einer Faserглиose gekommen ist, ohne daß Tumorzellen auftreten. Wir haben weiter oben die Ansicht ausgesprochen, Gliafasern könnten als Reaktion auf die Anwesenheit tumoröser Zellen gebildet werden. Diese Deutung kann vielleicht auf die Faserwucherung in unmittelbarer Umgebung der Tumorknoten zutreffen, für die Gliose der Hirngebiete, in denen wir keine Tumorzellen antreffen, ist sie nicht möglich. Hier dürfte es sich zum Teil wenigstens um eine reparatorische Gliose handeln, die die durch die Herde im Centrum semiovale und in den inneren Kapseln hervorgerufenen sekundären Degenerationen ausgleicht. Ob darüber hinaus eine Vermehrung von Gliafasern durch denselben Reiz hervorgerufen ist, der das blastomatöse Wachstum von Gliazellen anregte, muß offengelassen werden. Auf jeden Fall muß der Prozeß der Tumorbildung und der Bildung von Gliafasern in Zusammenhang stehen mit besonderen Eigenschaften der Glia der weißen Substanz. Daß es örtliche Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit

der Glia gibt, ist ja allgemein anerkannt. Die Glia der weißen Substanz neigt besonders zur Faserbildung, und wahrscheinlich gehört das Vorkommen feinsten Gliafasern in ihr, die die markhaltigen Nervenfasern begleiten, in den Bereich des Normalen. Hinwiederum kommen in den mittleren Schichten der Hirnrinde Gliafasern fast nie vor. Auf unseren Fall angewandt, sehen wir in der Tatsache, daß sich in der Rinde nur die Randschicht eine Gliafaserproduktion aufweist und daß im Mark die Gliose und die Gefäße am dichtesten ist, eine Bestätigung unserer Auffassung von der Ausdehnung der Fasergliose als Ausdruck einer besonderen ortsgebundenen Reaktionsform der Glia. Für den Zusammenhang zwischen Tumorbildung und Eigenschaften der Glia der weißen Substanz könnten wir einen ähnlichen Beweis nicht führen, er geht aber auch aus dem anatomischen Befund selber eindeutig hervor.

### Zusammenfassung.

Es wird ein Fall von diffusem Gliom beschrieben, in dem es neben der Durchsetzung weiter Hirngebiete mit Tumorzellen und der Ausbildung multipler Tumorknoten zur gliösen Verfaserung fast der ganzen weißen Substanz gekommen ist.

Die Ursachen der Entstehung dieser seltenen Geschwulstform wird einmal in einer dysontogenetischen Störung im Sinne eines Liegenbleibens primitiverer Gliazellen gesehen, und zweitens im Auftreten eines bis jetzt noch nicht faßbaren Allgemeinfaktors, der die latenten Wachstumskräfte dieser Zellen anregt und außerdem wahrscheinlich die ausgereiften ortsansässigen Gliazellen zur Produktion von Gliafasern veranlaßt.

Aus der Verteilung sowohl der tumorösen Veränderungen wie auch der Fasergliose wird geschlossen, daß es sich um ortsgebundene Reaktionsformen der Glia der weißen Substanz handelt.

---

### Benutzte Literatur.

*Hallervorden*: Nervenarzt 9 (1936). — *Hasenjäger, Thea*: Arch. f. Psychiatr. 110 (1939). — *Ostertag*: Hirngewächse. Jena 1936. — Pathologie der raumfordernden Prozesse. Stuttgart 1941. — *Scheinker, J.*: Dtsch. Z. Nervenheilk. 139 (1936), 145 (1938). — *Spatz*: Z. Neur. 161 (1938). — *Schwartz u. Klawer*: Z. Neur. 109 (1927). — *Zülch*: Fortschr. Neur. 11 (1939). — Zbl. Neurochir. 4 (1939).

---