

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

## **Die Ausbreitungsart der Gliome und ihr Einfluß auf den Gewebsaufbau<sup>1</sup>.**

Von

**Hans-Joachim Rauch.**

Mit 37 Textabbildungen.

(Eingegangen am 25. März 1944.)

Durch ihren Formenreichtum bereiten die Gliome allen Einteilungsversuchen große Schwierigkeiten. Zu einer wirklich befriedigenden Lösung ist es bis jetzt noch nicht gekommen, das zeigt sich besonders deutlich an zwei Tatsachen. Erstens, daß sich mehrere, teils nach verschiedenen Gesichtspunkten vorgenommene Ordnungsversuche nebeneinander behaupten können, zweitens, daß immer ein hoher Prozentsatz von Gliomen unklassifizierbar bleibt. Es liegt das unserer Ansicht nach an einer Besonderheit des Gewebsaufbaues der Gliome. Jeder Einteilungsversuch setzt voraus, daß man bestimmte Gruppen in sich einheitlicher Geschwülste voneinander sondern kann. Ein Hauptkennzeichen der Gliome ist aber grade, daß jede einzelne Geschwulst Gebiete verschiedenartigster Struktur umfaßt, und daß diese Differenzen durch die Annahme regressiver Veränderungen allein nicht ausreichend erklärbar sind. Unter diesen Umständen ist im Einzelfall die Entscheidung, welcher Gliomunterart man einen Tumor zurechnen will, weitgehend der Willkür des Untersuchers überlassen und hängt von der Entscheidung ab, welches Geschwulstgebiet er als besonders kennzeichnend für das einzelne Gliom ansieht. Wie Veröffentlichungen zeigen, ist es nicht immer das den größeren Teil des Glioms einnehmende Gebiet.

Nach den geltenden Ansichten über die Entstehung der Gliome ist diese durchgängige und häufig beträchtliche Unterschiedlichkeit der Gewebsstruktur des Einzelfalls schwer zu erklären. Nehmen wir an, die Gliome gingen von liegengebliebenen Matrixresten, von im Laufe der embryonalen Entwicklung aus ihrem Gewebsverband ausgeschalteten Gliazellgruppen aus, die ihre Wucherungsfähigkeit behalten haben. Wir können dann verstehen, daß die Gliome aus Zellen der verschiedenen Gliaarten und ihrer Vorstufen zusammengesetzt sind, wenn die Ausschaltung so frühzeitig erfolgte, daß die ausgeschalteten Zellen noch eine Multipotenz der Entwicklung besaßen. Die Mannigfaltigkeit der

<sup>1</sup> Die Arbeit wurde von der Med. Fakultät der Universität Heidelberg als Habilitationsschrift angenommen.

Zelltypen müßte dann aber in allen Tumorabschnitten gleich sein. Es ist dann nicht einzusehen, warum in einem Teilgebiet die eine Zellart, in einem anderen eine andere überwiegt. Die allgemeine Ansicht geht doch dahin, daß alle Tumorzellen von Tumorzellen abstammen, daß ein Tumor nur durch Vermehrung aus sich heraus wächst und sich ausbreitet. Wenn also die Multipotenz der die Tumoranlage bildenden Zellen sich dahin auswirkt, daß aus ihnen bei ihrer blastomatösen Wucherung verschiedenartige Geschwulstzellen entstehen, die, sich selbst teilend, wiederum andere Geschwulstzellen hervorbringen, so muß dieser Vorgang im ganzen Umfang der Geschwulst gleichmäßig sich vollziehen, vielleicht im Tempo der Vermehrung und des Vordringens verschieden, aber im Zahlenverhältnis der einzelnen Geschwulstzelltypen zueinander gleichbleibend. Es müßte also eine Geschwulst resultieren, die aus verschiedenartigen Zelltypen zusammengesetzt ist, doch in der Mischung der sie zusammensetzenden Elemente über ihren ganzen Umfang ein einheitliches Bild bietet. Tatsächlich liegen die Verhältnisse aber anders.

Es erscheint daher der Versuch gerechtfertigt, von einer anderen Seite her zu einem Verständnis des Gewebsaufbaus der Gliome zu kommen, wobei das Bestreben vor allem darauf gerichtet sein soll, zu zeigen, daß ein einheitlicher Gewebsaufbau nach den Bedingungen der Tumorentwicklung nicht zu erwarten ist. Zu diesem Zwecke soll eine für eine Geschwulst kennzeichnende Verhaltensweise einer Betrachtung unterzogen werden, und zwar die Art ihres Vordringens und ihrer Ausbreitung. Es soll gezeigt werden, daß aus der bestimmten und besonderen Form der Ausbreitung der Gliome notwendigerweise gewisse Eigentümlichkeiten ihres Gewebsaufbaues hervorgehen, die eine exakte Einteilung in histologisch scharf abgegrenzte Untergruppen unmöglich machen.

In den Veröffentlichungen der letzten Jahre hat die Frage der Ausbreitung der Gliome wenig Beachtung gefunden. Nur *Zülch* geht in seinen zusammenfassenden Arbeiten über das „Oligodendrogliom“ und das „Medullablastom“ auch auf das Wachstum dieser Geschwulstformen ein, wobei er zwar erwähnt, daß die Frage, ob infizierendes, infiltrierendes oder propagierendes Wachstum noch nicht entschieden sei, von beiden Geschwulstarten aber als von infiltrierend wachsenden spricht. In den großen Referaten (*Henschen* 1934, *Gagel* 1937, *Zülch* 1939) wird mehr summarisch erklärt, daß die Gliome, besonders die aus unreifen Gliaelementen bestehenden, ein infiltratives Wachstum zeigen.

Diese Auffassung war nicht immer die vorherrschende. Früher wurde die Ansicht viel erörtert, ob nicht den Gliomen ein „infizierendes“ Wachstum zuzuschreiben sei. So schreibt z. B. *Stroebe* 1895, die Gliome wüchsen so, indem die zunächst liegenden Bezirke der Gehirnssubstanz allmählich immer mehr von Gliomzellen durchsetzt und die nervösen Elemente dabei langsam aber in steigendem Maße zu degenerativem Schwunde gebracht würden. Ob dabei die infiltrierenden Gliomzellen Abkömmlinge

der vorhandenen Geschwulstzellen seien, oder ob durch eine Art „Infektion“ die normalen Gliazellen der Randbezirke von der Geschwulst aus zur Bildung von Gliomgewebe angeregt würden, ließe sich nicht sicher entscheiden.

*Henneberg* äußerte 1898 die Ansicht, daß sich alle Autoren darüber einig seien, das Wachstum der Gliome als infiltrativ zu bezeichnen, dergestalt, daß die durch Proliferation der vorhandenen Tumorzellen entstandenen Gliomzellen zwischen die Elemente des benachbarten gesunden Gewebes hineinwüchsen oder sich hineinschoben, dieselben auseinanderdrängten und allmählich durch Druck zum Schwinden brächten. Einzelne Autoren glaubten an eine „Infektion“. Nach *Hennebergers* Ansicht sei man nicht berechtigt, diese Frage im Allgemeinen aufzuwerfen. Eine Geschwulst könne sowohl von Zellen eines kleinen wie auch eines großen Bezirks ausgehen. Im ersten Falle entstünden knotenförmige Gliome mit infiltrativem Wachstum, im zweiten Falle diffuse Gliome. Aus gewissen Eigentümlichkeiten der Gliomzellen seines Falles schloß *Henneberg*, daß an bestimmten Stellen die Gliomzellen nicht durch Invasion an Ort und Stelle gekommen, sondern aus der ortsständigen Glia entstanden seien. In diesem Zusammenhang erwähnt er, daß sich in der gliomatös entarteten Rinde Grüppchen von Gliomzellen gefunden haben, inmitten derer er mitunter noch Ganglienzellen gefunden habe, und faßt diese Zellen als aus den Trabantgliazellen entstanden auf.

1899 meinte *Storch*, die Gliome wüchsen nicht nur dadurch, daß die Gliomzellen, wie man es bei Carcinomen und Sarkomen annehme, in Richtung des geringsten Widerstandes hin wucherten und das gesunde Gewebe infiltrierten, sondern es mache ganz den Eindruck, als ob sämtliche Gliaelemente in der Randzone und Umgebung des Tumors durch einen peripherisch fortschreitenden Reiz in Wucherung gerieten. Dieser „infizierende“ Reiz erstreckte sich auch auf die Glia weit vom Tumor entfernter Gebiete.

1905 führte *Bruns* im Handbuch der pathologischen Anatomie des Nervensystems aus, man nenne das Gliom eine das Hirngewebe infiltrierende Geschwulst, während andere Tumoren, wie z. B. das Sarkom, mehr eine komprimierende oder erweichende, wieder andere, wie die Carcinome eine zerstörende Wirkung ausübten. Man brauche sich nicht vorstellen, daß diese Infiltration durch ein direkt expansives Wachstum von der Peripherie der kompakten Geschwülste her erfolge. Viel wahrscheinlicher sei es, daß durch die geschwulsterzeugende Noxe in der Umgebung der schon geschwulstartigen Teile immer neue Gliazellen zur Wucherung und zum Übergang in Gliomzellen veranlaßt würden.

*Merzbacher* beschreibt 1910 ein Gliom, das er sich als Reaktion auf ein ebenfalls vorhandenes Sarkom entstanden vorstellt. Dem Gliom

spricht er im Gegensatz zum Verhalten des Sarkoms, dem er expansives Wachstum zuschreibt, infiltrierende Ausbreitung zu.

1911 veröffentlichte *Ranke* eine Arbeit zur Histologie der Gliome, in der er schildert, wie die Gliomzellen in die reaktiv gewucherte gliöse Umgebung hineinwachsen. Meist erfolge dieses Hineinwachsen infiltrierend und zwar blieben manchmal die Gliomzellen in ihrem syncytialen Verband, oder aber — und das sei der häufigere Modus — die Gliomzellen lösten sich aus ihren syncytialen Verbindungen und wanderten frei in ihre Umgebung. Daneben habe *Storch* als besonderen Modus des Gliomwachstums die „Infektion“ der einem Gliom benachbarten Gliazellen bezeichnet. Die von *Storch* geschilderten Bilder sehe man nicht selten an Großhirngliomen, die die Rinde erreichten. Nach seinen Untersuchungen seien sie damit zu erklären, daß aus dem syncytialen Verbande gelöste Gliomzellen in die Rinde wanderten und die dort lagernden Nervenzellen in dichten Haufen umlagerten. Dennoch wollte *Ranke* die Ansicht eines infizierenden Wachstumsreizes gliomatöser Neubildungen auf Gliazellen der Nachbarschaft nicht ganz zurückweisen. Es lasse sich nämlich gelegentlich beobachten, daß an Randpartien von Gliomen, welche ein reichliches migratiles Zellmaterial, nicht aber in syncytialer Verbindung mit dem Mutterboden stehende Elemente „infiltrierend“ vorgeschickt hätten, in erheblicher Entfernung vom Tumor Gliazellen, welche sich innerhalb eines reaktiv gewucherten, die ersten migratilen Gliomzellen enthaltenen Syncytiums befinden, Formen annähmen, wie sie sonst bei reaktiven Wucherungen nicht beobachtet würden.

Gleichfalls 1911 berichtete *Stumpf*, der im Übrigen die Möglichkeit eines „infizierenden“ Wachstums ebenso wie *Borst* verneinte, über Gliome, deren Geschwulstzellen das Protoplasmanetz des Gewebes bei ihrem Vordringen benutzen. Im Gegensatz hierzu wüchsen die Sarkome (anscheinend sind damit die heutigen Glioblastome und Medulloblastome gemeint) nicht entlang dem normalen Gliamaschennetz, sondern in seinen Spalten, verhielten sich der normalen Glia gegenüber fremdartig und exquisit zerstörend.

*O. Lothmar* beschrieb in einer 1918 erschienen Arbeit beide Arten des Wachstums. Allerdings konnte sie infizierendes Wachstum nur in einem, auch sonst Besonderheiten bietenden Falle finden. Es handelte sich um einen aus amöboiden Gliazellen bestehenden Tumor, in dessen angrenzenden Gebieten sich vielerorts in eindeutigster Weise wahrnehmen ließ, wie die Gliazellen unter ganz allmählicher Vermehrung ihrer Zahl zugleich ihre Form im Sinne einer amöboiden Umwandlung veränderten. In diesem Falle könne keine andere Auffassung Platz greifen, als daß die Glia der normalen Grenzzone auf irgendeinen (vielleicht vom wuchernden Tumor ausgehenden Wachstumsreiz) ganz allmählich dem zentralen Wucherungsgebiete angegliedert werde. Dagegen zeigten die übrigen Fälle *Lothmars* ein ausgesprochen infiltratives Wachstum, das



folgendermaßen beschrieben wird: Zelle für Zelle werde in die Umgebung vorgeschoben, wobei die vordringenden Zellen die Anordnung der präexistierenden nervösen und gliösen Elemente respektierten, sich auf vorgebildeten Bahnen ausbreiteten und die von ihnen durchwachsenen nervösen Strukturen allmählich zum Untergang brächten.

1920 veröffentlichte *Pines* eine Arbeit über ein reaktiv entstandenes, diffuses Gliom. Er beobachtete eine ausgedehnte Gliose, die er als Reaktion auf ein in den Frontalpol einwachsendes Meningiom auffaßte, und der er wegen ihres Kernreichtums und des Vorkommens atypischer Kernformen gliomatösen Charakter zusprach. Seine Deutung, die nicht überzeugend wirkt, stützte er vor allem auf den ähnlich liegenden Fall *Merzbachers*.

In neueren Arbeiten wird, wie schon eingangs erwähnt, der Frage des infiltrierenden oder infizierenden Wachstums nur geringe Aufmerksamkeit geschenkt. *Bailey* und *Cushing* nehmen zu ihr ebenso wenig Stellung wie *Mac Lean* in *Bumke-Försters* Handbuch. *Ostertag* erkennt nur das infiltrierende Wachstum an, macht aber darauf aufmerksam, daß auch hierbei den Gliomen eine Sonderstellung zukomme. Ihr Wachstum beschränke sich auf das Zentralnervensystem und seine Hüllen. Es fehle ihnen das expansive, autonome und infiltrierende Wachstum. Während z. B. ein Carcinom auch vor dem Knochen nicht Halt mache, gebe es kein Gliom, das destruierend den Knochen durchwache.

Außer *Scherer*, der 1935 in einer Arbeit über die Bedeutung des Mesenchyms in den Gliomen die Bemerkung machte, daß die Frage eines Übergangs proliferierter Gliazellen in Tumorzellelemente immer von Neuem aus schwerwiegenden Gründen erörtert worden sei, sonst aber immer vom infiltrierenden Wachstum der Gliome spricht, erörtern in den letzten Jahren nur *Spatz* und *Thea Hasenjäger* die Möglichkeit eines infizierenden Wachstums. *Spatz* tut es im Zusammenhang mit der Frage der Entstehung multipler Tumorknoten und denkt dabei daran, daß von einem primären Tumorknoten Wucherungsreize ausgehen könnten, die andere Gliazellen auch an weit entfernten Orten zu blastomatösem Wachstum anregen könnten.

Ähnlich diskutiert *Hasenjäger* die Möglichkeit der Entstehung ventrikelnaher Metastasen bei der „Ependymitis blastomatosa“ durch blastomatöse Reaktion örtlicher Gewebszellen auf einen fortschreitenden Reiz, nämlich in diesem Falle eine etwa vom Haupttumor in den Liquor gelangte, Blastomwachstum erregende Substanz. Sie führt dabei die Ergebnisse experimenteller Arbeiten von *Borst*, *Askanazy*, *Fraenkel*, *v. Eule* u. a. an, nach denen in Geschwülsten Stoffe entstehen können, die bei zellfreier Überimpfung Tumoren sogar in einem fremden Organismus hervorrufen können.

Diese von *Spatz* und *Hasenjäger* geäußerten Ansichten stehen heutzutage vereinzelt da. Im allgemeinen scheint die von *Borst* in *Aschoffs*

Lehrbuch ausgesprochene Meinung geteilt zu werden, nach der eine, auf irgend eine Weise entstandene Geschwulst aus sich herauswächst (*Ribbert*), d. h. durch fortgesetzte Vermehrung ihrer Elemente. Eine homologe Infektion in dem Sinne, daß andere normale Zellen durch Kontakt oder auf Grund einer Art von Kopulation mit den Geschwulstzellen zu geschwulstmäßiger Proliferation gebracht würden, komme nicht vor. Ist diese Ansicht, die doch in erster Linie sich auf Befunde an Geschwülsten des Gesamtorganismus stützt, auch für die Tumoren des Zentralnervensystems zutreffend? Bestehen nicht vielleicht hier besondere Verhältnisse, die einen anderen Ausbreitungsmodus der Tumoren, wie er sonst nicht vorkommt, möglich machen?

Zuerst scheint es in diesem Zusammenhang notwendig, den Begriff des infiltrierenden Wachstums einer Untersuchung zu unterziehen und zu sehen, ob das infiltrierende Wachstum der Gliome tatsächlich dasselbe ist, wie das infiltrierende Wachstum der bösartigen Körpergeschwülste. Das infiltrierende Wachstum wird im Allgemeinen so definiert, daß die Geschwulst Zellen in präformierte Gewebsspalten vordringt. Zu diesen Gewebsspalten gehören Lymphräume, Blutgefäße, Nervenscheiden und Drüsenkanäle, in die die Geschwulstelemente eindringen. Das Eindringen erfolgt z. B. beim Carcinom im allgemeinen in mehr oder weniger soliden Strängen, Schläuchen und Knoten, doch besitzen nach *Fischer-Wasels* die Krebszellen auch amöboide Eigenbeweglichkeit und können aktiv in die Gewebsspalten einwandern. Ja, das infiltrative Wachstum der bösartigen Geschwülste soll umso stärker in Erscheinung treten, je mehr sich die Geschwulstzellen aus dem Geschwulstverband lösen und als Einzelindividuen Selbständigkeit erlangen. Nach *Fischer-Wasels* besteht im Grunde kein prinzipieller Unterschied zwischen infiltrativen und verdrängendem Wachstum, eine Geschwulst wächst vielmehr manchmal nur aus dem Grunde infiltrierend, weil die Druckverhältnisse in dem betreffenden Organ ein verdrängendes Wachstum nicht zulassen. Schon aus dieser Definition sehen wir, daß sie für das Wachstum z. B. von Carcinommetastasen im Gehirn zutrifft, aber nicht für die Ausbreitung der Gliome. Lymphräume gibt es im Gehirn nicht. Die einzigen Gewebsspalten und Lücken, die dem infiltrativen Wachstum zur Verfügung stehen, sind die adventitiellen Räume. Und tatsächlich sehen wir auch, daß sie von den Krebsmetastasen zum Vordringen benutzt werden. Niemals sieht man aber, daß sie von Gliomen zur Ausbreitung benutzt werden. Es kommt zwar vor, daß Gliomzellen in den Adventitialräumen gefunden werden; daß die Ausbreitung eines Glioms auf diese Weise erfolgt, wird nirgends behauptet. Von den Gefäßscheiden aus wachsen die Carcinome auch ins Nervenparenchym ein, dasselbe zerstörend, indem sie in es eindringen. Sie wachsen dabei fast ausschließlich in Strängen und Zügen, also im Zellverband, immer gut gegen das Nervengewebe abgegrenzt. Wir möchten sagen, immer,

kann man einen Zusammenhang zwischen den einzelnen Ca-Zellen und einem Gefäß herstellen, nie braucht man zur Erklärung der Lage einzelner Ca-Zellen auf die Möglichkeit einer amöboiden Eigenbewegung zurückgreifen, eine Eigenschaft der Zellen, die wohl hauptsächlich unter den besonderen Bedingungen des Züchtungsversuches beobachtet worden ist. Selbstverständlich halten sich die Krebszellen in Gehirnmetastasen nicht an die Adventitialräume allein, sondern durchbrechen auch die Schranke zwischen Bindegewebe und nervösem Gewebe. Aber immer zerstören sie dann bei ihrem weiteren Wachstum das Nervenparenchym. Zwar haben einzelne Autoren erhaltene Achsenzyylinder in Krebsknoten gefunden (*Korbsch, Hassin und Singer*, zitiert nach *Minkowski*) oder haben „die Umklammerung von Ganglienzellen durch einzelne Krebszellen“ beobachtet (*Hassin und Singer*), doch handelt es sich hierbei wohl immer um Bilder, die an den Rändern von Ca-Knoten entstehen. Es ist jedenfalls noch nicht beobachtet worden, daß sich innerhalb älterer Knoten noch Markscheiden, Achsenzyylinder, Ganglien oder Gliazellen gehalten hätten, ein Befund, der in Gliomen häufig ist. Nach unserer Ansicht kann das Erhaltenbleiben nervösen Gewebes in Ca-Knoten auch dadurch vorgetäuscht werden, daß mehrere Stränge vordringender Krebszellen eine Insel nervösen Gewebes einschließen und erst allmählich zum Untergang bringen. Die Ca-Metastase wächst im Gehirn also destruierend und verdrängend. Histologisch drückt sich das unter anderem so aus, daß am Rande von Ca-Knoten Fettkörnchenzellen auftreten als Anzeichen dafür, daß Gewebe zugrunde geht, während man bei Gliomen Fett fast immer nur in zentraleren Partien findet. Auch makroskopisch macht sich die scharfe Abgrenzung des Krebsgewebes vom nervösen Gewebe schon bemerkbar (Abb. 1), indem es kaum gelingt, aus Partien, die Krebsknoten enthalten, Gefrierschnitte anzufertigen. Diese Ca-Knoten fallen fast immer aus dem Schnitt heraus.

Ganz anders liegen die Verhältnisse beim Gliom. Hier wird von den meisten Autoren hervorgehoben, daß es bei mikroskopischer Betrachtung in den meisten Fällen unmöglich sei, eine scharfe Grenze zwischen Geschwulst und normalem Gewebe zu ziehen. Auch dort, wo man mit bloßem Auge eine exakte Abgrenzung zu erkennen glaubt, zeigt sich bei genauerer Betrachtung, daß ein „immer lockerer werdender Zellschleier dem Tumor vorseilt“. Je weiter man sich von der Mitte der Geschwulst in Richtung auf das gesunde Gewebe bewegt, um so mehr nimmt die Dichte der Tumorzellen ab, umsomehr nehmen die normalen Gewebsbestandteile an Zahl zu. Schließlich findet man nur noch einzelne Tumorzellen inmitten von Ganglienzellen, unveränderter Glia oder Markscheiden. Die größte Schwierigkeit bei der Beurteilung dieser Befunde liegt darin, daß es oft sehr schwer ist, Tumorzellen von reaktiv veränderten Gliazellen zu unterscheiden. Ganz unmöglich ist aber sicher nicht, wie u. a. *Scherer* schreibt, daß man sie in einem die Kerne gut zur

Darstellung bringenden *Nissl*-, Hamätoxylin-Eosin oder *Holzerschen* Gliafaserpräparat doch mit genügender Sicherheit von reaktiv veränderten Gliazellen unterscheiden kann, zumal, wenn man darauf achtet, ob diese Zellformen auch in der Geschwulst regelmäßig und zahlreich vorkommen. Die eben erwähnte Schwierigkeit hat dazu geführt, daß manche Autoren alle Veränderungen von Gliazellen in der Umgebung der Geschwulst als reaktiv bezeichnen oder das von uns Ausbreitzungszone



Abb. 1. Ca-Metastase aus dem Mark des linken Parietalhirns, Markrindengrenze. Die Krebsknötchen sind scharf gegen das Gehirngewebe abgesetzt (*Holzers* Makroglia methode). Schwache Vergrößerung.

genannte Gebiet als nicht mehr zum Tumor gehörig rechnen (z. B. *Scherer*).

Auf welche Weise sollen die einzelnen Tumorzellen nun mitten in das normale Gewebe gelangt sein? Da von einem Wachstum in soliden Strängen, von einem Vorwärtsschieben Zelle für Zelle nach dem histologischen Bild nicht die Rede sein kann, müßte man unbedingt den einzelnen Tumorzellen aktive Beweglichkeit zuschreiben, wäre man gezwungen, anzunehmen, daß die Tumorzellen aus eigener Kraft vorwärts-kriechen. Daß die meisten Autoren das auch so annehmen, wenn es auch nirgends eigentlich deutlich ausgesprochen wird, geht aus den Ausdrücken hervor, mit denen die Befunde beschrieben werden. So schreibt z. B. *Kino*: „Die eindringenden Tumorzellen bleiben in einem mehr oder weniger engen Kontakt miteinander. Einzelne Individuen eilen zwar der Hauptmasse voran, es kommt aber nur ausnahmsweise zu einer lockeren, diffusen Streuung in breiter Zone“. Oder er spricht von einer offenbar plastischen, gesetzmäßigen Umwandlung der von der Pia kommenden Zellen in lange spindelige Formen, die gewissermaßen für die Zwecke des Einbruchs die entsprechendste Form annehmen. An

und für sich ist ja gegen die Annahme aktiver Bewegungen der Tumorzellen nichts einzuwenden, schreiben doch manche Autoren auch den Mikrogliazellen z. B. Eigenbeweglichkeit zu. Doch erheben sich sofort schwere Bedenken, wenn man berücksichtigt, daß in den Gliomen die ursprüngliche Gewebsstruktur weitgehend erhalten bleibt. Welchen Standpunkt man auch einnehmen mag, ob man sich die Grundsubstanz als Gliasyneytium oder als Gliafilz vorstellt, beide Ansichten sind mit der Annahme nicht vereinbar, daß sich Tumorzellen im Grundgewebe vorwärtsbewegen, ohne es aufs Schwerste zu schädigen. Eine solche Schädigung müßte sich unbedingt bemerkbar machen. Es wäre dann nicht möglich, daß man von Tumorzellen umklammerte, aber völlig intakte Ganglienzellen vorfindet, daß Gliazellen in unmittelbarer Nachbarschaft von Tumorzellen keinerlei regressive Veränderungen zeigen, daß Markscheiden und Achsenzylinder ohne Degenerationserscheinungen bleiben.

Wenn man sich den Gewebszusammenhang im Hirn so vorstellt, daß die einzelnen, das Gewebe bildenden Elemente, die Ganglien- und Gliazellen, ihre völlige Individualität bewahren, und daß die Festigkeit des Gewebes dadurch zustandekommt, daß die Fortsätze der Gliazellen sich eng ineinander verflechten und miteinander verkleben, so einen für den Betrachter auch mikroskopisch unentwirrbaren Filz bildend, so ist das Eindringen und Vorwärtskriechen von Zellen in diesem Filz nur möglich, indem der Zellzusammenhang gelockert wird. Das kann entweder so geschehen, daß die Fortsätze mechanisch auseinander geschoben werden, oder daß die wandernde Zelle sich ihren Weg durch Auflösung von Zellfortsätzen bahnt. Der erste Modus ist wenig wahrscheinlich. Es ist nicht anzunehmen, daß eine Zelle die Kraft hat, die enge Verschränkung zahlloser Fortsätze mechanisch zu lösen, wie sie es tun müßte, um einen oft weiten Weg im Hirngewebe zurückzulegen. Es wäre eher anzunehmen, daß sie sich im Gewirr der Fortsätze verfinke. Anders der zweite Modus. Auf diese Weise scheint z. B. in der Tat das Verschieben der Krebszellen zu erfolgen. Selbstverständlich ist dann das Gewebe hinter der Zelle zerstört. Daß das aber bei den Gliomen nicht der Fall ist, geht aus den histologischen Befunden einwandfrei hervor.

Wir haben die in den letzten Jahren in der Klinik zur Sektion gekommenen Gliome auf ihren Ausbreitungsmodus untersucht. Es handelt sich hierbei um Gliome im engeren Sinne, d. h. um solche, die sich histologisch aus Astrocyten oder aus ihren embryonalen Vorstufen aufbauen und um einzelne Tumoren, die man nicht nach dem *Bailey-Cushings*chen Schema einordnen kann, die aber sicher zu den Gliomen gehören. Eines davon könnte man vielleicht als Oligodendrogliom auffassen. Die Untersuchung umfaßt nicht die aus ganz primitiven Elementen gebildeten Tumoren, wie das Medulloblastom, das Neuroepitheliom. Sie fehlen in

unserem Material und wir konnten uns deswegen über sie keine eigenen Ansichten bilden. Doch scheint mir aus der Literatur hervorzugehen, daß sie ein grundsätzlich anderes Verhalten als die von uns untersuchten Gliomarten aufweisen. Sie scheinen durch Apposition und destruierend zu wachsen und auch sonst durch ihre Neigung zum Einbrechen in die Meningen und Gefäßscheiden sowohl als auch zur Metastasenbildung eine größere Ähnlichkeit mit den Körpercarcinomen aufzuweisen. Wir betonen also ausdrücklich, daß unsere auf Grund unserer Untersuchungen gewonnenen Anschauungen über die Ausbreitungsart der Gliome für die aus ganz unreifen Gliaelementen zusammengesetzt gedachten Tumoren nicht gelten.

Zur Technik ist nur soviel zu sagen, daß bei dem Material an Gefrier-, Celloidin- und Paraffinschnitten *Nissl*, *Spilmeyer*, *E. H. Herxheimer*, *Heidenhain-Woelke Färbungen*, *Holzers* Gliafaser und z. T. Makrogliamethode, Imprägnationen nach *Bielschowsky* und *Pileher-Owings*, in einzelnen Fällen *Hortegas* Mikrogliamethode, die *Globussche* Modifikation der *Cajalschen* Goldsublimatmethode und die *Feyertersche* Einschlußfärbung angewandt wurden. Bei dem jüngeren Material wurden in Celloidin eingebettete Hemisphärenschnitte untersucht, bei dem älteren Gefrierschnitte durch eine Hemisphäre, die nach *Holzers* Gliafasermethode behandelt wurden. Außerdem wurde versucht, das *Heldsche* Gliaencytium nach einer speziellen Methode zu färben. Wir wandelten dazu die von *Holzer* angegebene Blockmethode, die eine besondere Fixierung von der Leiche ab verlangt, etwas ab, indem wir kleine Formolblöcke nachträglich in Alkohol nachhärteten. Da bei dieser Methode aber gerade die entscheidenden Partien oft nicht richtig gefärbt sind, änderten wir ein gleichfalls von *Holzer* ersonnenes Verfahren zur Herstellung von Übersichtsbildern etwas ab und erzielten dadurch in einigen Fällen brauchbare Resultate.

(Gefrierschnitte von  $10\mu$  werden in Kaliumpermanganat und Natriumsulfidlösung vorbehandelt, dann in *Ehrlichs* Hämatoxylin kurz gefärbt, mit alkoholischem Eosin gegengefärbt.)

Der Darstellung des Syncytiums in unseren Fällen kommt zugute, daß es oft gröber erscheint als im Normalgehirn, daß seine Waben weiter, daß seine Balken dicker sind, so daß es auch an solchen Stellen zu sehen ist, an denen es sich sonst dem Nachweis entzieht, z. B. im Mark. *Bielschowsky* hat schon auf diesen Umstand hingewiesen, daß in der Nähe von pathologischen Veränderungen z. B. Erweichungen, das Gliaencytium grobmaschiger werde. Es beruht dies offenbar auf der vermehrten Ansammlung von Flüssigkeit in den Kammern des Syncytiums, ist also wahrscheinlich ein histologischer Ausdruck des die Geschwulst begleitenden Gehirnödems oder jedenfalls des ersten Anfanges eines solchen, bevor es zu weitergehenden Zerstörungen und Erscheinungen wie Markscheidenzerfall und Veränderungen der Oligodendrogliakerne kommt.

### Befunde:

#### Nr. 696.

*Makroskopischer Befund:* Großes Gehirn mit abgeplatteten Windungen, sonst keine deutlichen Zeichen von Hirndruck außer einer geringen Uncusverquellung links. Es besteht eine deutliche Asymmetrie dadurch, daß der linke Frontalpol

vergrößert ist und den rechten zur Seite und nach hinten verdrängt hat, und daß dadurch beide Hemisphären im ganzen gegeneinander verschoben sind. Außerdem scheint der rechte Occipitallappen umfangreicher zu sein als der linke. Auf Frontalschnitten sieht man am Stirnpol im Mark beginnend, eine, mit einer derben höckerigen Haut ausgekleidete Cyste, die sich nach hinten bis fast 2 cm hinter das Balkenknie erstreckt und dort die vordere Wand des linken Seitenventrikels einwölbt. Im Cysten-hohlraum sieht man einige Stränge (die Cyste ist etwa taubeneigroß). In der Umgebung der Cyste ist das Gewebe weich. Makroskopisch läßt sich die Entscheidung, ob es sich um eine sekundäre Erweichung oder um einen infiltrierend wachsenden

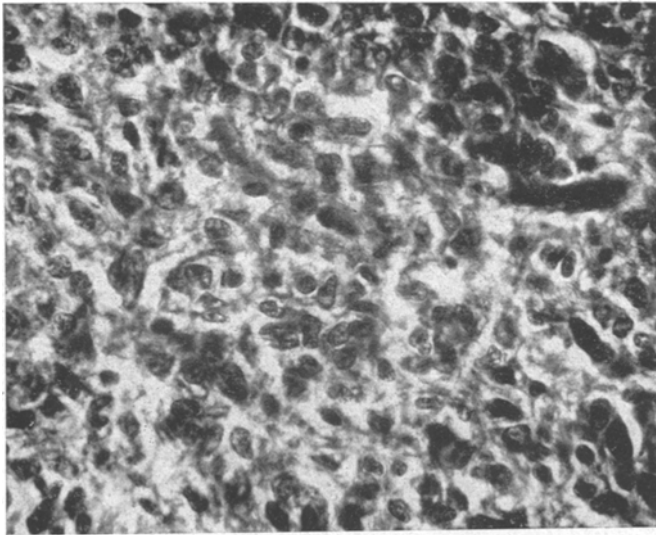


Abb. 2 (696). Teil aus dem Tumor. Verhältnismäßig gleichmäßig gebaute Zellkerne, mittlere Zelldichte (H.E., Paraff.).

Tumor handelt, nicht fallen. Der linke Ventrikel ist hinter der Cyste stark erweitert, der rechte ist schmal nach seitwärts und nach hinten verdrängt. Der 3. Ventrikel ist nach rechts und unten verdrängt. Das Marklager der linken Großhirnhälfte ist unmittelbar hinter der Cyste stark erweitert.

*Histologischer Befund:* Auf mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitten kann man aus der Cystenwand den Übergang vom Tumor ins normale Gewebe verfolgen. Der Tumor selber besteht aus einem regelmäßig gebauten Syncytium, in dem die mittelgroßen blassen, an Makroglia erinnernden Zellkerne liegen (Abb. 2). Die Kerne sind fast alle von etwa derselben Größe und liegen in ziemlich regelmäßigen Abständen. Manche sind rund, andere etwas länglich, andere eher wurstförmig. Sie enthalten ein zartes Chromatingerüst mit dunkel gefärbten Körnchen. Hin und wieder sind kleine pyknotische oder große Kerne eingestreut. Riesenzellen finden sich nirgends, Mitosen sind spärlich, aber auch amitotische Teilungsfiguren sind nur sehr selten zu erblicken. Das Grundgewebe, in dem die Kerne liegen, hat einen netzartigen Charakter, dergestalt, daß die Kerne in dem Schnittpunkt der sich kreuzenden Grundgewebsbälkchen liegen. Im Tumor befinden sich zahlreiche Gefäße, die dünnwandig sind und vermehrte und geschwollene Endothelkerne sowie ebenfalls vermehrte Adventitialzellen aufweisen.

Während sich der Tumor bei schwacher Vergrößerung scharf gegen seine Umgebung abzusetzen scheint, zeigt sich bei stärkerer Vergrößerung, daß der *Übergang* ein allmählicher ist. Entfernt man sich von der Cystenwand, so gelangt man über eine allmählich immer zellärmer werdende Zwischenschicht ins gesunde Gewebe (Abb. 3. Doch die schon vorher geschilderten Gefäßveränderungen reichen über die eigentliche Tumorzone hinaus. Die Gefäße sind hier meist strotzend mit Blut gefüllt und man sieht hier wie im Tumor an manchen Stellen kleine Kugelblutungen, die sich ins benachbarte Gewebe ergießen. Einige Gefäße in der Tumornähe und in der spongösen Zwischenschicht sind außer den erwähnten Adventitial-

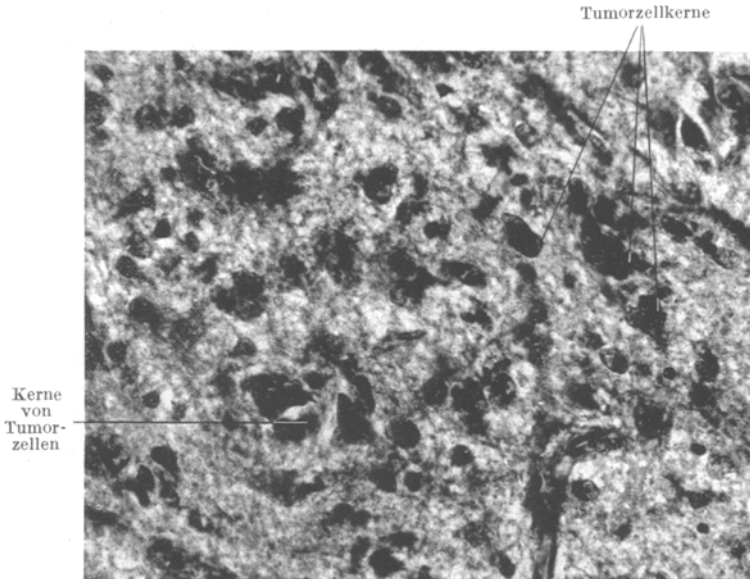


Abb. 3 (696). Ausbreitungszone des Tumors. Die Zelldichte nimmt ab, allmählicher Übergang ins normale Gewebe (H.E., Paraff.). 380 ×.

wucherungen mit Lymphocyten infiltriert, andere sind thrombosiert, ihr Lumen ist mit einem lockeren Füllgewebe verlegt, durch das mehrere neue Gefäßkanäle ziehen.

Ein nach *Holzer* gefärbter Schnitt durch die ganze Cyste zeigt rings um die Zerfallshöhle ein zellreiches, faserarmes Gewebe, dessen Kerne sich einander fast gleichen, rund oder oval sind. Nach außen hin nimmt die Zelldichte ab, die Gliafasern werden dafür häufiger. Zunächst ist hier das Fasergewebe noch locker, dann wird es dichter und noch kernärmer, um schließlich wieder lockerer und kernreicher zu werden, wobei das ganze Gewebe wieder einen tumorösen Anstrich bekommt. Der Tumor ist auch keineswegs auf die unmittelbare Umgebung der Cyste beschränkt. Er durchwächst vielmehr das ganze Mark in dem untersuchten Stirnhirnschnitt und erreicht an einer Stelle die Rinde, an welcher Stelle es zu wärchenförmigen Auflagerungen auf die Hirnoberfläche kommt. Vergleicht man verschiedene Stellen der Geschwulst miteinander, so gewinnt man den Eindruck, daß sie sich insofern unterschiedlich verhalten, als Stellen starker Faserung mit faserarmen abwechseln und indem neben sehr zellreichen, verhältnismäßig zellarme Stellen gefunden werden. Doch zeigt die Geschwulst nirgends ein ausgesprochen unreifes Aussehen. Es sind nur ganz vereinzelte Mitosen zu sehen, auch nur wenige Bilder, die man als amitotische Kernteilungsfiguren deuten müßte.



*Diagnose: Astrocytom.*

*Zusammenfassung.* Es handelt sich um ein nicht einheitlich gebautes Astrocytom teils fibrillären, teils protoplasmatischen Charakters. Der Übergang der Geschwulst in das normale Gewebe vollzieht sich allmählich ohne scharfe Grenze. Auch in weiterer Entfernung liegen noch Tumorzellen inmitten normaler Gewebsbestandteile.

*Nr. 706.*

*Makroskopischer Befund:* Mittelgroßes Gehirn mit abgeplatteten Windungen. Die Gyri recti sind firstartig vorgewölbt, die Kleinhirntonsillen sind eingepreßt, die

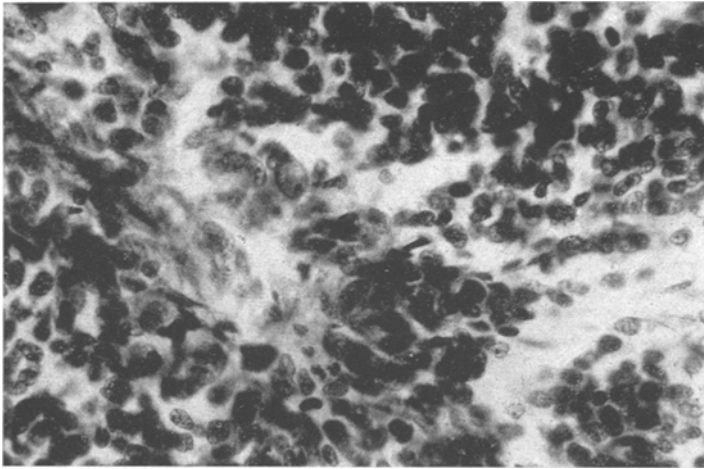


Abb. 4 (706). Ausschnitt aus dem Tumor. Dichte Anhäufung von gleichförmigen runden und länglichen, chromatinreichen Kernen um die Gefäße (Nissl). 380 x.

Unci sind nicht verquollen. Die weichen Hirnhäute sind zart, Blutungen sind mit bloßem Auge nicht zu sehen. Auf Frontalschnitten sieht man am Balkenknie beginnend beiderseits im Zentrum semiovale, an der Balkenausstrahlung eine weiche zerfallende Geschwulst, die unscharf gegen ihre Umgebung abgesetzt ist und den etwas verdickten Balken durchsetzt. Das Gehirn ist in schlechtem Fixierungszustand.

*Histologischer Befund:* Auf Holzer-Bildern aus dem Tumor sieht man, daß die Geschwulst erfüllt ist von einem Gewirr von Fasern verschiedenen Kalibers, die ein dichtes, festes und unentwirrbares Geflecht bilden. An bestimmten Zelltypen sind Astrocyten und Astroblasten mit langem Saugfuß und deutlichen Beziehungen zu den Gefäßen zu erkennen. Die Kerne in der zellreichen Geschwulst sind recht unregelmäßig gebaut, doch überwiegen die großen Exemplare, von denen manche gelappt, manche langgestreckt sind.

*Nissl, H.E. van Gieson-Färbung am Celloidinschnitt:* Äußerst zellreiche Geschwulst, die sich bei Betrachtung mit bloßem Auge verhältnismäßig scharf gegen ihre Umgebung absetzt. Schon bei Betrachtung mit schwacher Vergrößerung fällt außerdem auf, daß sich innerhalb der Geschwulst zelllichte Partien befinden, die ganz scharf gegen ihre Umgebung abgesetzt sind. Die größte dieser Stellen hat etwa einen Durchmesser von  $1\frac{1}{2}$  cm. Bei starker Vergrößerung sieht man, daß diese Stellen aus kleinen, sich dunkel färbenden, runden und länglichen Kernen bestehen. Ihr Zelleib ist im Nissl-Präparat nicht dargestellt. Sie haben deutliche Beziehungen zu Gefäßen, die sich wie mit einem dichten Mantel umgeben (Abb. 4).

Dazwischen Nekrosen, die teilweise durch Bindegewebszellen organisiert werden. Auch der restliche Teil der Geschwulst ist zellreich, wenn auch hier die Geschwulstkerne nicht so gedrängt stehen, wie in dem eben beschriebenen. Hier sind die Kerne aber im allgemeinen trotz ihrer großen Unterschiedlichkeit im Einzelnen heller und blasser und nicht ganz so dicht stehend, vor allem fehlt die Anordnung um die Gefäße. Eine architektonische Anordnung ist hier überhaupt nicht zu erkennen. Neben runden Kernen, die in Struktur und Größe Makrogliazellen entsprechen, findet man längliche, solche mit bizarren Auswüchsen und Sprossungen, geschrumpfte Kerne, rübenförmige Kerne usw. Zahlreich sind auch mehrkernige Riesenzellen, teils mit unregelmäßig gelagerten Kernen, teils mit kreisförmig am Rande des Zell-

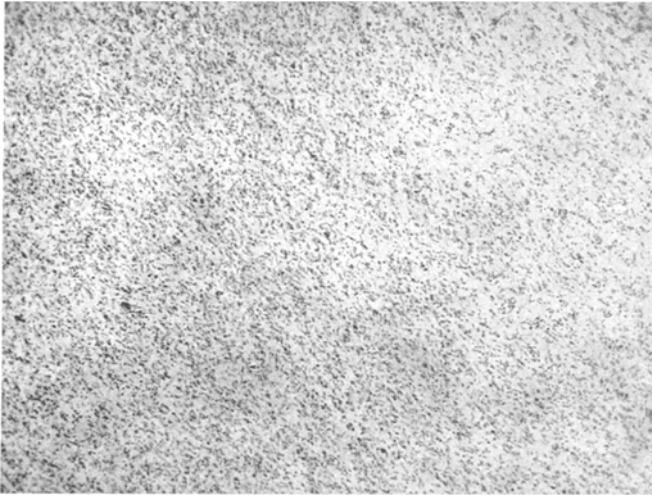


Abb. 5 (706). Allmählicher Übergang der Geschwulst in das gesunde. Einzelne Tumorzellen sind auch bei dieser schwachen Vergrößerung durch die Hyperchromasie ihrer Kerne kenntlich (Nissl). 40 ×.

leibs angeordneten Kernen. Mitosen sind nicht allzu häufig. Die Geschwulst ist sehr gefäßreich.

Der Übergang des Geschwulstgewebes in das normale Gewebe vollzieht sich allmählich ohne erkennbare scharfe Grenze (Abb. 5), indem die als tumorös verändert anzusehenden Zellen spärlicher werden und weiter auseinander zu liegen kommen. An manchen Stellen der Ausbreitungszone sieht man die Tumorzellkerne in Grüppchen eng beieinanderliegen, dazwischen unveränderte Gliazellen. Wir sehen darin den Ausdruck dafür, daß nur einzelne Gliazellen blastomatös reagieren und anfangen sich durch Teilung zu vermehren. Ein Zusammenhang zwischen den einzelnen Grüppchen besteht nicht (Abb. 6).

In der Übergangszone sieht man schließlich nur noch hier und da eine sicher als blastomatös anzusehende Zelle zwischen normalen Zellen liegen. Sehr oft handelt es sich dabei um eine Trabentzelle einer Ganglienzelle.

Die Gefäße in dem Tumorknoten sind mit Lymphocyten infiltriert.

*Histologische Diagnose:* Übergangsform zwischen faserbildendem Astrocytom und Glioblastoma multiforme.

*Zusammenfassung.* Es handelt sich um eine uneinheitlich gebaute Geschwulst, die schwer einzuordnen ist. An manchen Stellen ist sie

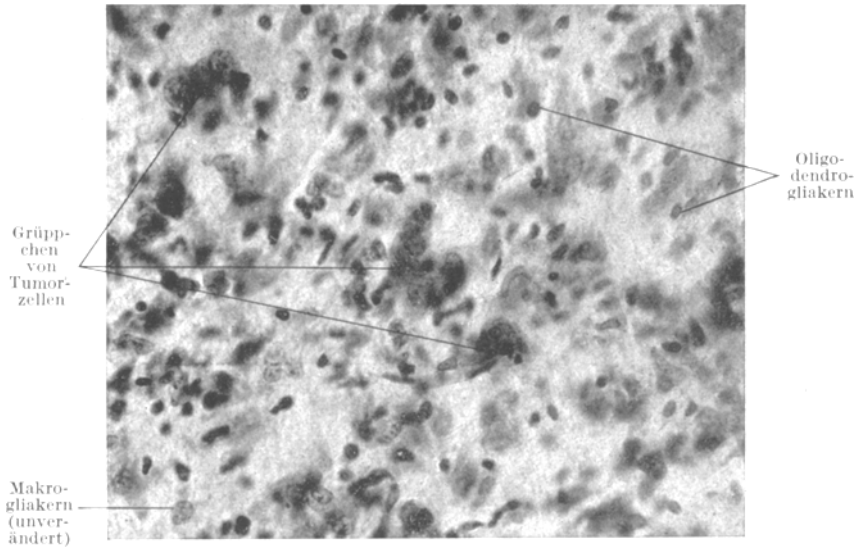


Abb. 6 (706). Aus der Ausbreitungszone der Geschwulst. Man sieht, daß die Tumorzellen in kleinen Grüppchen eng beieinander liegen, dazwischen unveränderte Gliazellkerne. Die Grüppchenbildung ist so zu erklären, daß einzelne Gliazellen blastomatös reagieren und zu wuchern beginnen (*Nissl*). 420  $\times$ .

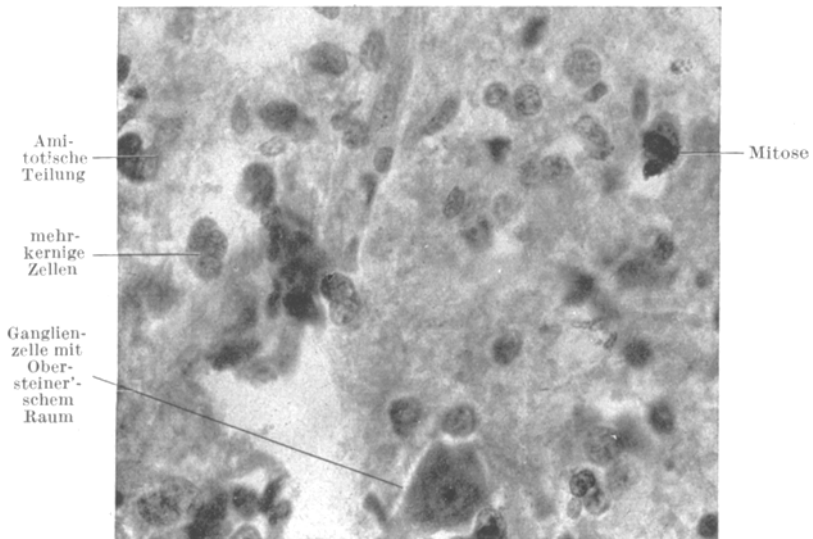


Abb. 7 (706). Syncytiumpräparat. Vermehrung der Kerne in Tumornähe, beginnende blastomatöse Umwandlung, Mitose. Der Leib der Gliazellen geht unmerklich in das Syncytium über, zwischen der Ganglienzelle und dem Glyiasyncytium hat sich ein Spalt gebildet (*Obersteiner'scher Raum*), der nur von den Dendriten durchzogen wird. 360  $\times$ .

wie ein fibrilläres Astrocytom gebaut, an anderen Stellen erinnert sie an ein Glioblastoma multiforme. Auffällig sind besonders die dichten

Zellanhäufungen um Gefäße in manchen Tumortypen. Bei ihrem Anblick ist man zuerst versucht zu glauben, es handle sich bei ihnen um den eigentlichen Tumor, die anderen Veränderungen an der Glia seien nur reaktiv bedingt. Bei näherer Betrachtung sieht man aber, daß es sich auch bei den anderen Tumorabschnitten um echtes blastomatöses Wachstum handelt. Auch bei diesem Tumor vollzieht sich der Übergang ins gesunde Gewebe allmählich durch Abnahme der Zahl der Tumorzellen in der Übergangszone. In ihr liegen Tumorzellen in kleinen Grüppchen beieinander, während dazwischen unveränderte Makro- und Oligodendrogliazellen zu finden sind. Es haben sich also einzelne Tumorzellen blastomatös umgewandelt und beginnen durch Teilung sich zu vermehren. Auf speziellen Syncytiumbildern kommt der Zusammenhang auch der Tumorzellen mit dem allgemeinen Gliasyncytium ebenso zum Ausdruck (Abb. 7), wie die Trennung der Ganglienzellen und der Gefäße von demselben. Daß es sich bei den Vorgängen in der Ausbreitungszone des Tumors um zum Tumorwachstum gehörige Dinge handelt, geht aus dem Vorkommen von Mitosen, an einzelnen Stellen gehäuft, auch in dieser Zone hervor. Diese starke Vermehrung übersteigt die „reaktive Gliose“, um die es sich nach manchen Autoren bei den Vorgängen in dieser Zone handeln soll.

#### Nr. 769.

*Makroskopischer Befund:* Kleines Gehirn mit stark abgeplatteten Windungen. Keine Einklemmung der Kleinhirntonsillen. Der rechte Uncus ist etwas vorgepreßt. Auf Horizontalschnitten erscheint die gesamte rechte Hemisphäre umfangreicher zu sein als die linke, besonders das Mark des rechten Frontallappens ist verbreitert. Es ist erfüllt von einem gelblich-bräunlich aussehendem, von alten Blutungen durchsetztem Tumor, der etwas über pflaumengroß ist. Der Tumor erreicht an der medialen Hemisphärenwand die Rinde, occipitalwärts erreicht er das Balkenknie, nach unten den Cyrus rectus. Der rechte Ventrikel ist schmal und nach hinten verdrängt, der linke etwas erweitert und zur Seite gedrängt. Das rechte Marklager ist erweicht. Pia zart, keine subpialen Blutungen.

*Histologischer Befund:* Es handelt sich um eine nicht einheitlich gebaute Geschwulst. An manchen Stellen liegen dicht aneinandergedrängt zahlreiche Zellen mit mittelgroßen Kernen und vielen Fortsätzen. Die Kerne sind teilweise in Pseudorosetten angeordnet, in deren Mitte sich Nekrosen befinden. Die Kerne haben hier fast alle die gleiche Größe, die meisten sind oval, doch befinden sich auch langgestreckte, wurstförmige, die an die Kerne der „Stäbchenzellen“ bei Paralyse erinnern, darunter. An anderen Stellen ist die Mannigfaltigkeit der Kerntypen bedeutend größer. Wir finden hier Riesenzellen mit mehreren Kernen, eckige Kerne, bizarr geformte Kerne mit Abschnürungen und Sprossungen. An diesen Stellen sieht man auch zahlreiche Mitosen (Abb. 8). Auf *van Gieson*-Präparaten haben viele Zellen einen deutlich sichtbaren Zelleib, von dem strahlenförmig Fortsätze ausgehen, die Gliafasern enthalten. Manche dieser Zellen haben einen sehr plumpen Leib, andere haben einen kräftigen zu einem Gefäß hinziehenden Saugfuß und erinnern so an Astroblasten. Im Zentrum neigt die Geschwulst zur Verfettung. Am Rande der Nekrosen befindet sich starke Fettablagerung auch in den Geschwulstzellen, in den Nekrosen selber liegt das Fett in feineren und größeren Tröpfchen frei im Gewebe.

Der *Übergang des Tumors* ins normale Gewebe erfolgt allmählich (Abb. 9 und 10). Nach dem Gesunden zu werden die Tumorzellen immer seltener. Sie

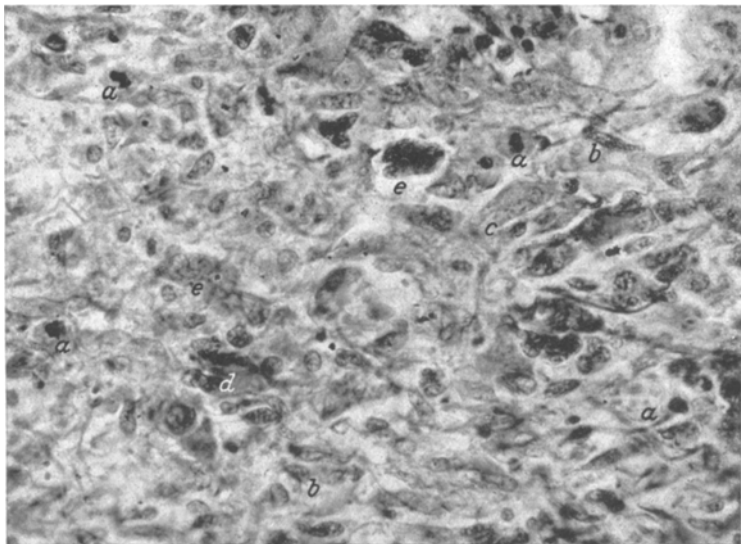


Abb. 8 (769). Aus dem Tumor. *a* Zahlreiche Mitosen, *b* Zellpolymorphie bei Überwiegen von Zellen mit länglichen Kernen, *c* astroblastenähnliche Zellen, *d* mehrkernige Zellen, *e* Zellen mit Riesenkernen (H.E., Paraff.). 380 ×

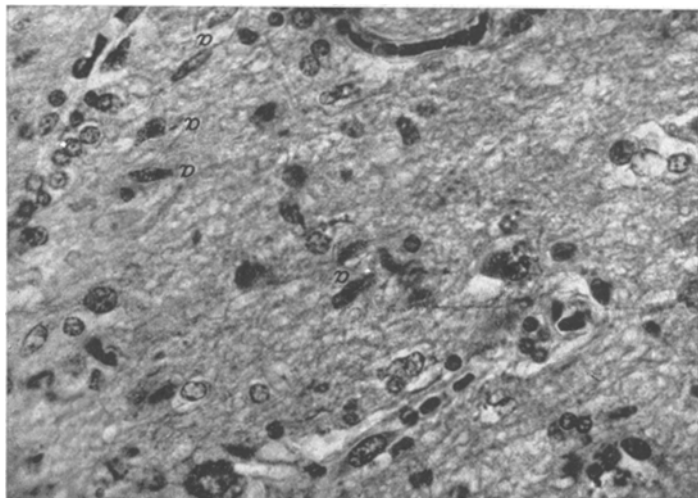


Abb. 9. (769) Ausbreitungszone des Tumors. Nur noch einzelne Tumorzellen (längliche Kerne). *a* Alle Zellen liegen im Syncytium. (H.E., Paraff.). 380 ×

liegen in regelmäßigen Abständen voneinander inmitten von progressiv veränderten oder normalen Gliazellen. Zuweilen sieht man in der Ausbreitungszone des Tumors

Grüppchen von 2 bis 3 Tumorkernen dicht beieinander liegen. Die Markscheiden sind hier gut erhalten und an den Stellen, an denen der Tumor in die Rinde einwächst, auch die Ganglienzellen.

Der Gefäßreichtum der Geschwulst ist nicht allzugroß. Die vorhandenen Gefäße sind dünnwandig und stark mit Blut gefüllt.

Im übrigen Gehirn finden wir außer einigen, in die Molekularschicht des Kleinhirns verlagerten *Purkinje*-Zellen, einem starken Hervortreten der *Bergmannschen* Gliazellen und einigen Gliaknötchen in den Bindearmen, keinen krankhaften Befund. Auch hier erkennt man bei starker Vergrößerung wieder, daß die Geschwulstzellen in der Ausbreitungszone mit ihrem Leib ins allgemeine Gliasyncytium übergehen.

An den Stellen im Zentrum des Tumors, an denen er zerfällt, ist das Syncytium zerstört. Hier runden sich die noch erhaltenen Zellen ab.

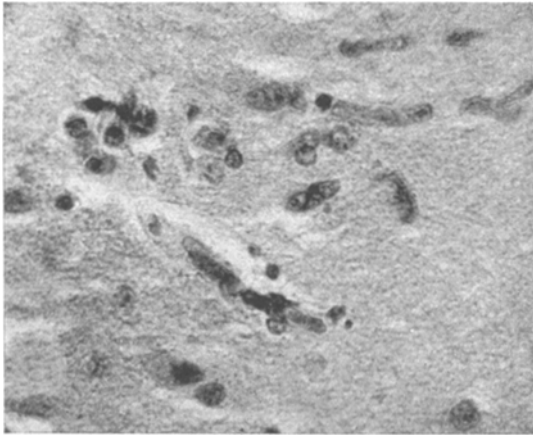


Abb. 10 (769). Ausbreitungszone des Tumors. Einzelne längliche Tumorzellen. Rechts oben Tumor, links unten normale Gewebe (Rinde). (H.E., Paraff.) 380 ×.

*Histologische Diagnose:* Uneinheitliche Geschwulst, die teils astocytomartigen, teils glioblastomartigen Gewebsaufbau zeigt.

#### *Zusammenfassung.*

Wie die vorhergehende ist auch diese Geschwulst in sich nicht einheitlich gebaut und schwer in ein Schema einzuordnen. Wieder

finden wir neben astrocytomartigen, an Glioblastoma multiforme erinnernde Gewebsabschnitte. Auch in diesem Fall vollzieht sich der Übergang des Tumors ins normale Gewebe allmählich, indem die Tumorzellen an Zahl abnehmen. Erleichtert wird hier die Bestimmung der Tumorzellen durch den Umstand, daß gerade in der Übergangszone viele Tumorzellen einen länglichen Kern haben, der sie gut von den unveränderten Gliazellen abhebt. Schon bei mittlerer Vergrößerung erkennbar, bei starker deutlich sichtbar, haben alle Zellen einen Zellleib, der mit z. T. ganz zarten Fortsätzen ins Syncytium übergeht. Im Zentrum der Geschwulst zerfällt sie. Hier ist kein Syncytium mehr nachweisbar. Die Zellen schwellen an, runden sich ab, im *Herxheimer*-präparat verfetten sie.

#### *Nr. 771.*

*Makroskopischer Befund:* Gut ausgebildetes Gehirn mit abgeplatteten Windungen. Die Gyri recti sind stark vorgewölbt, der rechte Uncus ist mächtig verquollen. Die Kleinhirntonsillen sind nicht eingepreßt. Der rechte Hinterhauptslappen, hinter der Postzentralwindung beginnend, ist diffus vergrößert. Auf Horizontalschnitten erkennt man im tiefen Mark, von der Stelle des Übergangs des

Hinterhorns in das Unterhorn ausgehend, eine bunte, mit dem bloßen Auge betrachtet gut gegen die Umgebung sich absetzende Geschwulst von etwa Pflaumengröße, die sowohl ins parietale, wie ins occipitale, wie ins temporale Mark hineinwächst. Am Fuße der zweiten Temporalwindung in der Rinde außerhalb des Tumors eine Blutung.

*Histologischer Befund:* Die mäßig zellreiche Geschwulst ist bei schwacher Vergrößerung gut gegen ihre Umgebung abgrenzbar. Bei stärkerer Vergrößerung ist aber keine scharfe Grenze zwischen Tumor und normalem Gewebe zu erkennen. Der Tumor besteht in der Hauptsache aus Zellen mit länglichovalen, nach einer oder zwei Seiten spitz zulaufenden Kernen, die in einer netzartig sich verschlingenden, locker syncytialen Grundsubstanz liegen (Abb. 11). In H.E.-Präparaten

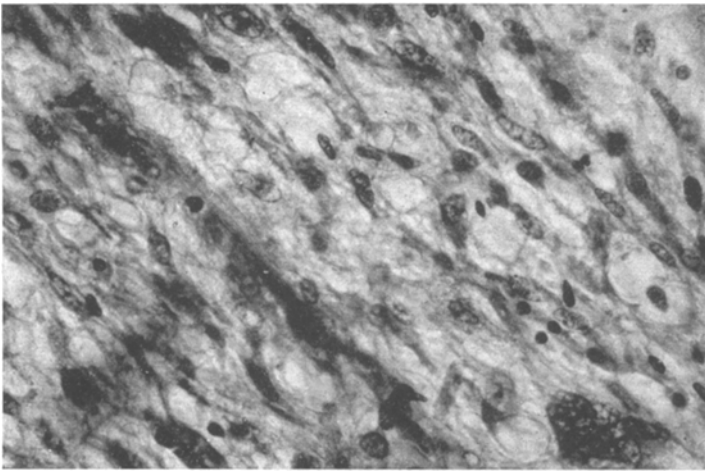


Abb. 11 (771). Aus dem Tumor. Überwiegend längliche Kerne liegen in recht gleichmäßigen Abständen. Dazwischen eine Riesenzelle. Die Zelleiber bilden ein netzartiges grobmaschiges Syncytium (H.E., Paraff.). 380×.

ist in vielen Fällen der Zelleib mit angefärbt. Er umgibt in schmalen Saum den Zellkern und hat zuweilen mehrere zarte und einen oder zwei kräftigere Fortsätze in der Längsachse des Kerns, die in das Syncytium übergehen. Außerdem finden sich in der Geschwulst auch zahlreiche große, runde, blasse Kerne, die an Makrogliakerne erinnern und längliche, stabförmige, die wie Kerne progressiv veränderter *Hortega*-Zellen aussehen. Daneben finden sich auch noch andere Kernformen, u. a. auch vereinzelte mehrkernige Riesenzellen, bei denen die Kerne meist so dicht zusammen liegen, daß man unwillkürlich an eine unvollendete amitotische Teilung erinnert wird. Gliafasern sind in der Geschwulst nicht vorhanden. Der Tumor, der im Zentrum zum Zerfall neigt, weist außerdem viele kleine Nekrosen auf, die von Fettkörnchenzellen gesäumt sind, und an deren Rand die Zellen in dichten, palisadenförmigen Reihen liegen. In den nekrotischen Bezirken ist auch frei im Gewebe staubförmig verteiltes Fett zu finden. Die Markscheiden in der Umgebung des Tumors und in der Ausbreitungszone sind gut erhalten, wenn auch hier schon an ihnen Veränderungen zu entdecken sind. Die Gefäße, in deren Adventitialscheiden nur vereinzelte Fettkörnchenzellen vorkommen, treten schon bei schwacher Vergrößerung durch ihre Zahl stark hervor. Bei genauer Betrachtung erkennt man, daß sie alle, auch in der Ausbreitungszone des Tumors schon, gewuchert sind. Bei den meisten ist das Endothel gequollen und die Zahl seiner

Kerne vermehrt, ebenso zeigt die Adventitia progressive Tendenzen. Es ist auch zu der schon oft beschriebenen Bildung von Gefäßknäueln und Glomeruli gekommen.

**Ausbreitungszone:** Nähert man sich vom Gesunden kommend der Geschwulst, so sieht man, wie allmählich der Zellreichtum größer wird und wie unter den anderen Gliazellen eine Zelle liegt, die in Form und Färbbarkeit ihre blastomatöse Entartung zur Schau trägt, bis man schließlich inmitten des Tumors ist, der bis zur Zerfallzone im Innern an Zellreichtum immer weiter zunimmt. Dabei ist in der Ausbreitungszone die Struktur durchaus erhalten, was man besonders deutlich an

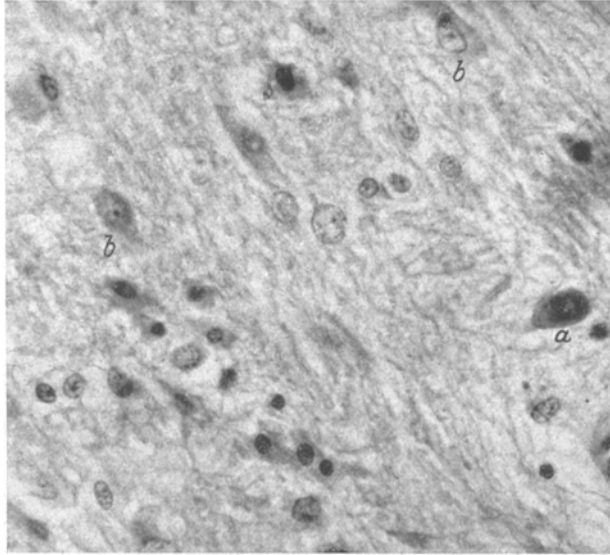


Abb. 12 (771). Ausbreitungszone des Tumors. Mitose *a*, keine Zellvermehrung, beginnende progressive Umwandlung einzelner Gliazellen *b* (H.E., Paraffin.). 380  $\times$ .

einer Stelle sehen kann, an der der Tumor in die innere Kapsel einwächst. Hier liegen die Tumorzellen in recht regelmäßigen Abständen, nur zuweilen kleine Häufchen bildend, die Längsachsen der Kerne ausgerichtet, parallel zu den sich kreuzenden Bündeln der Markscheiden. Die spezielle Syncytiumfärbung von Schnitten aus der Übergangszone ist nicht gelungen, da auf diesen Schnitten die Markscheiden zu stark gepackt sind, das eigentliche Gliasyncytium aber kaum zu erkennen ist. Auf den mit H.E. gefärbten Paraffinschnitten ist aber deutlich zu erkennen, daß jeder Gliakern, auch die Geschwulstkerne, einen Zelleib hat, der mit oft sehr zarten und dünnen Fortsätzen in das Syncytium übergeht (Abb. 12).

**Histologische Diagnose:** Astrozytom.

**Zusammenfassung.** Deutlich syncytial gebaute Geschwulst mit relativer Gleichartigkeit der Zellen und ihrer Kerne. Allmählicher Übergang ins gesunde Gewebe. In der Ausbreitungszone ist die Struktur des Grundgewebes erhalten. In den Markpartien nehmen die Tumorzellen die Stelle der interfascikulären Glia ein. Auch in diesem Fall liegen sie in kleinen voneinander getrennten Grüppchen zusammen. Nicht nur im Tumor bilden die Geschwulstzellen ein Syncytium, auch



in der Ausbreitungszone geht ihr Leib in dasselbe Syncytium über, innerhalb dessen die normalen Gliabestandteile liegen.

*Nr. 781.*

*Makroskopischer Befund:* Bei der Betrachtung des Gehirns fällt eine Volumenzunahme der linken Hemisphäre ins Auge, die von frontal nach occipital abnimmt. Die Windungen sind abgeplattet, die Kleinhirntonsillen sind stark hervorgewölbt, der linke Uncus verquollen. Die weichen Hirnhäute sind zart, Blutungen sind nicht zu sehen. Auf Frontalschnitten sieht man, daß die Volumenzunahme der linken Hemisphäre im Wesentlichen auf das Mark des Frontallappens beschränkt ist,

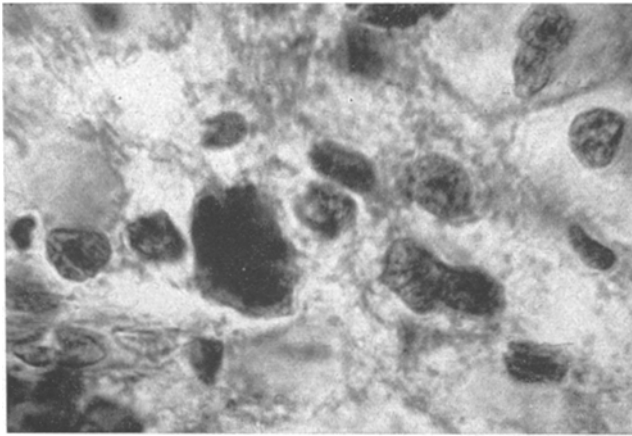


Abb. 13 (781). Aus dem Tumor. Mehrkernige, hyperchrome Riesenzelle zwischen nicht näher einzuordnenden Zellen, die alle Fortsätze ins Syncytium senden (Cresylviolett am Gefrierschnitt.) 500 ×.

das gegenüber der anderen Seite seinen Umfang verdoppelt hat. Die rechte Hemisphäre ist sichelförmig zusammengepreßt, der linke Gyrus cinguli ist nach rechts verschoben. Der linke Seitenventrikel ist nach hinten und unten verdrängt. Im vorderen Abschnitt ist der linke Seitenventrikel erweitert, weiter hinten umgekehrt der rechte Seitenventrikel. Der 3. Ventrikel ist in seinem frontalen Beginn leicht nach rechts verschoben. Auf den Frontalschnitten fällt eine fast unmittelbar am Stirnpol im Mark der zweiten Stirnmündung beginnende Geschwulst auf, die sich nicht scharf von ihrer Umgebung abgrenzen läßt und in mehrere cystische Hohlräume zerfällt. Die Geschwulst reicht im horizontalen Durchmesser etwa bis zum Balkenknie. Auf der Höhe ihrer größten Ausdehnung ist sie 4 cm hoch und 3,5 cm breit.

*Histologischer Befund:* Auf mit Cresylviolett gefärbten Gefrierschnitten erkennt man bei schwacher Vergrößerung, daß es sich um eine sehr zellreiche Geschwulst handelt. Gefäße treten nicht besonders hervor, dafür sind zahlreiche kleine Blutungen und nekrotische Stellen zu sehen. Bei stärkerer Vergrößerung sieht man, daß die Kerne nach Größe und Gestalt starke Unterschiede aufweisen. Es finden sich kleine, dunkle Kerne, neben großen blassen, runde neben länglichen, birnförmige und wurstförmige Kerne, Kerne mit Abschnürungen und zerfallene Kerne, die sich in einzelne Chromatinbröckchen auflösen. Zahlreich sind mehrkernige Riesenzellen und Bildungen, die an Gliarasen erinnern (Abb. 13). Mitosen sind nicht allzu häufig, dafür aber viele amitotische Teilungsfiguren. An manchen

Stellen finden sich auch geschwollene Gliazellen mit großen blassen Protoplasma-leibern. Der Tumor wächst in allmählichem Übergang in das gesunde Gewebe hinein. Das erkennt man u. a. daran, daß sich in seiner Nachbarschaft regressiv veränderte Ganglienzellen finden, die von Tumorzellen umgeben sind. Bei starker Vergrößerung stellt man fest, daß der Tumor nicht so gefäßarm ist, wie es bei schwacher Vergrößerung schien. Es fehlen ihm allerdings größere Gefäße, dafür ist er reichlich mit Capillaren versehen, deren Wände Wucherungs- und regressive Erscheinungen bieten. Im Fettbild sieht man vereinzelte Fettröpfchen in geschwollenen Gliazellen und in Geschwulstzellen, sowie frei im Grundgewebe am Rande der Nekrosen. Auf nach *Holzer* gefärbten Schnitten erkennt man, daß in der Geschwulst selber keine Gliafasern vorkommen. Die Cystenwand dagegen ist aus eigenartig verschlungenen Gliafasern stark wechselnden Kalibers gebildet. Neben sehr breiten, dicken und plumpen Fasern, die als Fortsätze großer Zellen imponieren, sind zarte, wiederholt geknickte, dünne Fasern zu sehen, die in keinem erkennbaren Verhältnis zu Zellen stehen. Die faserbildenden Zellen, die sich durch lange Fortsätze auszeichnen, sind meist keine typischen vielstrahligen Faserspinnen, sondern langgestreckte bipolare Zellen. Auch in der Cystenwand sind die Zellkerne zahlreich. Durch ihre Polymorphie sind sie als Tumorzellen gekennzeichnet.

Auf einem unmittelbar hinter der Geschwulst gelegenen Frontalschnitt sieht man die Markscheiden stark auseinander gedrängt und gelichtet. Die Markscheiden in der Rinde sind noch relativ gut erhalten, haben aber an einzelnen Stellen, so z. B. in der zweiten Frontalwindung gelitten, was besonders deutlich wird, wenn man diese Windung mit der ersten Frontalwindung vergleicht. Den Marklichtungen und Markscheidenausfällen entspricht im *Holzer*-Bild eine Faserглиose. Bei starker Vergrößerung zeigt sich, daß zahlreiche Geschwulstzellen vor allem in der Mark-rindengrenze der linken Frontalwindung (und Gyrus cinguli links) vorhanden sind, während sich im tiefen Mark eine dichte Faserглиose ausgebildet hat. Auf *Holzer*-Schnitten aus mehreren, tumorfernen Hirngebieten sieht man keine pathologischen Veränderung der Glia, besonders keine Tumorzellen.

*Diagnose:* Glioblastoma multiforme.

*Zusammenfassung:* Zellreiche Geschwulst, in der große Zellpolymorphie herrscht. Allmählicher Übergang ins gesunde Gewebe, schließlich nur noch einzelne Tumorzellen inmitten normaler oder progressiv veränderter Gliazellen (Abb. 14). In der Ausbreitzungszone des Tumors Tumorzellen als Satelliten regressiver Ganglienzellen.

#### Nr. 795.

*Makroskopischer Befund:* Gut ausgebildetes Gehirn, das sich hart anfühlt (in Formal fixiert). Windungen groß, verstrichen. Uncusverquellung beiderseits, Tonsillen stark vorgewölbt. Gefäße stark mit Blut gefüllt.

Auf Frontalschnitten sieht man eine Vergrößerung des linken Stirnhirns, bedingt durch eine Verbreiterung des Marklagers. Der rechte Seitenventrikel ist erweitert. Im basalen Teil des Frontale sieht man einen bräunlich verfärbten, zerfallenen, von Blutungen durchsetzten Geschwulstknoten von etwa Pflaumengröße, der im Mark der Orbitalwindungen wächst, am linken Balkenknie beginnt und bis zu den Corpora mamillaria reicht. Er verdrängt die Stammganglien nach oben und außen und nimmt in den hinteren Abschnitten etwa den Platz des Thalamus ein. Er verdrängt auch den 3. Ventrikel nach seitwärts. Im Mark des linken Temporalappens Blutungen.

*Histologischer Befund:* Aus den vorderen Tumorpartien im *Holzer*-Bild: Mäßig zellreiche Geschwulst, Kerne gleichmäßig groß, keine Mitosen zu sehen. Zwischen den Zellkernen Gliafasern, aber keine eigentlichen Faserspinnen. Wenige Gefäße.

Nicht allzu selten Chromatinbrocken frei im Gewebe. Allmählicher Übergang ins gesunde Gewebe (Abb. 15). In der Übergangszone vermehrte Gliafasern, hier auch

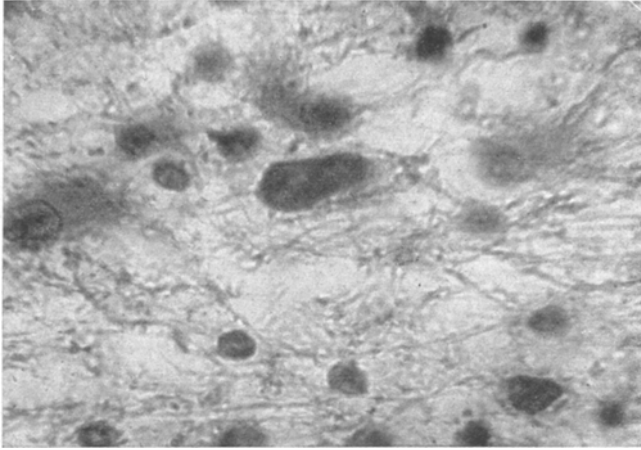


Abb. 14 (781). Aus der Ausbreitungszone des Tumors. Eine durch ihren plumpen, hyperchromen Kern kenntliche Tumorzelle zwischen unveränderten Gliazellen und solchen mit geschwollenem Zelleib. Die Zellen liegen in einem Syncytium. 500  $\times$ .

Spinnen, die fast alle einen großen geschwollenen, auch im Gliafaserbild sichtbaren, einseitigen, homogen gefärbten, blassen Zelleib besitzen. Der Kern ist meist pyknotisch, zuweilen von bröckeliger Chromatinsubstanz umgeben.

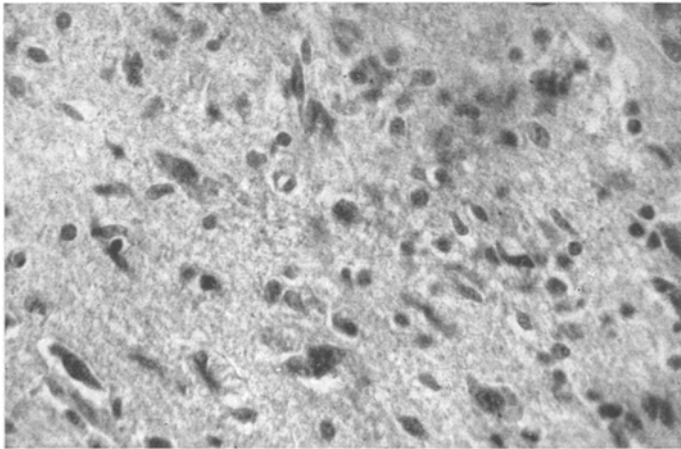


Abb. 15 (795). Übergangszone. Die Zelldichte hat abgenommen (rechts oben Tumor, links und unten normales Gewebe). (H.E., Paraff.) 320  $\times$ .

Im *Herxheimer*-Präparat fällt der Status spongiosus an der Markrindengrenze auf. In netzartiger Grundsubstanz liegen gleichmäßig leicht ovale Kerne, einzelne längliche Kerne, einzelne Zellnester. Die Grundsubstanz tuscht sich mit Scharlachrot rosa an. Nekrosen, in deren Umgebung die Geschwulstzellen mit

rotleuchtendem Fett beladen sind. Keine sicheren Mitosen sichtbar. Manche Kerne zeigen regressive Veränderungen, sie sind dunkler, kleiner.

Auf den verschiedenen untersuchten Schnitten zeigt sich, daß die Geschwulst nicht einheitlich gebaut ist. Während auf den meisten Schnitten mäßig viele Kerne zu sehen sind (Abb. 16), zwischen den Kernen mäßig bis viele Fasern liegen und die Kerne in der überwiegenden Mehrzahl den Charakter von Makrogliazellen haben, gibt es andere Partien, die sehr viel zellreicher sind und in denen neben den schon erwähnten runden Kernen auch zahlreiche längliche und nach einer Seite spitz-zulaufende Kerne zu erkennen sind. Riesenzellen werden auch in diesen Partien nicht gefunden, ebenfalls sehr wenig Mitosen und auch nicht viele amitotische

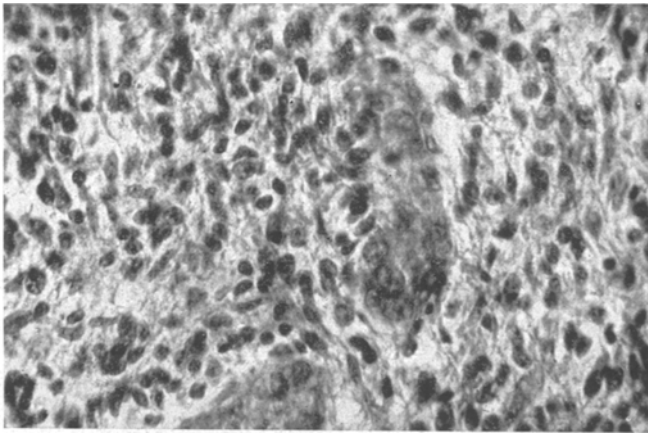


Abb. 16 (795). Mäßig zellreiche Partie aus dem Tumor. Die Zellkerne sind von annähernd gleicher Größe und Beschaffenheit (H.E., Paraff.) 320 ×.

Zellteilungsfiguren. Der Tumor ist in den zentralen Partien sehr gefäßreich. Überall sieht man Gefäße, die besonders am Rande der zellreichen Teile hin Gefäßknäuel bilden, deren Adventitia und auch Intima gewuchert ist, von deren Wänden sich Bindegewebszellen lösen und in die Nekrosen eindringen, diese organisierend. Im Inneren neigt die Geschwulst zu cystischem Zerfall. Sie ist durchsetzt von zahlreichen, kleinen Nekrosen, die von Fettkörnchenzellen umrahmt sind. Auch sonst ist Fett diffus im Gewebe verstreut, ebenso Chromatinbrocken.

An einigen Stellen hat die Geschwulst die Tendenz zur Abkapselung gegen das übrige Gewebe. In der Umgebung des Tumors sind verschiedene Gefäße dicht mit kleinen Rundzellen infiltriert.

Sowohl auf speziellen Syncytiumpräparaten wie auch auf Paraffinschnitten bei entsprechender Vergrößerung erkennt man deutlich, daß alle Kerne mit einem Zelleib umgeben sind, der kontinuierlich in das Glia-syncytium übergeht.

*Histologische Diagnose:* Es handelt sich um eine nicht einheitlich gebaute Geschwulst, bei der der astrocytomartig gebaute Anteil überwiegt, die aber an manchen Stellen mehr das Aussehen eines Glioblastoms annimmt.

*Zusammenfassung.* Nicht einheitlich gebaute Geschwulst, die teils astrocytomartigen, teils glioblastomförmigen Charakter aufweist. Allmählicher Übergang ins normale Gewebe durch langsames Absinken der Zelldichte. Alle Zellen, auch die Geschwulstzellen, bilden ein Syncytium.

Nr. 809.

*Makroskopischer Befund:* Großes in Formalin gehärtetes Gehirn. Die linke Hemisphäre ist umfangreicher als die rechte, besonders im Bereich des Parietale und Occipitale. Die Hirnschenkel sind eingerissen. Die linke Hemisphäre fühlt sich weicher an als die rechte. Nach Abtrennung des Hirnstammes durch Mittelhirnschnitt sieht man auf Frontalschnitten in der Höhe des Chiasma beginnend, eine an Größe nach hinten zunehmende, rötlich-gelbliche, weiche, zerfallende, von Blutungen durchsetzte Geschwulst, die das ganze Mark des Occipitallappens einnimmt und auch die Rinde bis zur Pia durchwächst. Der rechte Seitenventrikel ist stark erweitert, der Fornix ist verdickt, die Wände der Ventrikel sind mit einem



Abb. 17 (809). Tumorknoten am Boden des 4. Ventrikels. Das Subependym ist frei. Allmählicher Übergang des Tumors in seine Umgebung; eine scharfe Abgrenzung ist nicht möglich. 20 ×.

bräunlichen Belag überzogen. Kleine Tumorknoten in beiden Vorderhörnern und dem linken Hinterhorn. Die Geschwulst erstreckt sich auch in das Mark des linken Temporallappens.

*Histologischer Befund:* Während man bei Betrachtung mit dem bloßen Auge zuerst denken mußte, es handle sich bei den Tumorknoten in den Ventrikeln um Metastasen, zumal auch noch der Haupttumor in den linken Seitenventrikel durchgebrochen ist, zeigt die genauere Untersuchung, daß es sich um eine multiple Tumorentstehung handeln muß. Wenn die Tumorknoten metastatisch entstanden wären, müßte man annehmen, daß das Ependym über ihnen verschwunden bzw. in dem Tumor aufgegangen wäre. Statt dessen sieht man das Ependym vollkommen erhalten und auch die subependymäre Schicht von Tumorzellen frei und nur leicht verfasert (Abb. 17). Der Tumor beginnt erst unterhalb des Subependyms. Er hat durch Volumenzunahme das Ependym in die Ventrikellichtung hineingewölbt, geht aber andererseits ohne scharfe Begrenzung in seine Umgebung über. Daß das Ependym tatsächlich im ganzen Umfang des Tumorknotens unverletzt ist, wurde an einem kleinen Tumorknoten nachgewiesen, der in Serienschnitten zerlegt wurde.

Neben dem ausgedehnten zerfallenen Tumorknoten in der linken Hemisphäre finden wir noch mehrere kleine Tumorknoten in den Seitenventrikeln und im 4. Ventrikel. Die Tumorknoten sind einander ähnlich gebaut. Sie sind zell dicht,

unscharf gegen ihre Umgebung abgesetzt und gefäßreich (Abb. 18). Die Zellen, aus denen die Tumoren zusammengesetzt sind, sind in ihrer Mannigfaltigkeit und Vielgestaltigkeit schwer zu beschreiben. Bei Kernfärbung zeigt es sich, daß die länglichen Kernformen überwiegen, doch fehlt dem einzelnen Zellkern jede Regelmäßigkeit. Fast alle haben sie groteske Auswüchse, Sprossen, Einschnürungen, Einkerbungen usw., so daß man sie keiner bekannten Kernart einordnen kann. Gleichmäßig runde Kerne sieht man fast nirgends, dafür aber vieleckige, dreieckige, viereckige, zipfelige und zahlreiche mehrkernige Riesenzellen, in denen sehr oft die Kerne ganz eng zusammenliegen und ungleich groß sind. Die meisten Kerne sind dunkel und chromatinreich, doch sind auch ganz blasse, zartgefärbte chromatinarme Kerne vorhanden. Manche der großen blassen Kerne besitzen ein sehr großes, leuchtend rot gefärbtes Kernkörperchen. In den Tumorknoten des 4. Ventrikels trifft man unter den Tumorzellen fast unveränderte Ganglienzellen, die von Tumorzellen neuronophagisch umklammert sind. In diesen Tumorknoten sind auch die Mitosen auffallend zahlreich. Auf Frontalschnitten durch den 4. Ventrikel sieht man, daß im Grunde die ganze Haube von der tumorösen Umwandlung ergriffen ist, ebenso Teile des Marklagers des Kleinhirns, einschließlich des Nucleus dentatus. Dieser Tumorknoten breitet sich nach vorne bis in die Gegend des vorderen Vierhügels aus. In einem Geschwulstknoten aus dem Nucleus caudatus sind die Tumorzellen mehr rundlich, aber auch hier sehr unterschiedlich in Form und Größe. Auffallend ist hier eine Neigung zur Metachromasie, der Kerne und Zelleiber unterworfen sind. Auch hier viele Mitosen und Riesenzellen. Nahezu identisch ist ein Knoten im Nucleus caudatus der anderen Seite gebaut, auch hier mehr runde Zellelemente aber wieder große Mannigfaltigkeit in Zellgröße und Form, zahlreiche Mitosen und Riesenzellen. Die beiden eben beschriebenen Tumorknoten sind nicht ganz so zellreich, wie die im Bereich des 4. Ventrikels liegenden. Auf demselben Schnitte finden wir auf dem erhaltenen Ependym des Seitenventrikels aufgelagert kleine aus mehreren Geschwulstzellen zusammengesetzte Knötchen ohne Gefäß. Im Bereich des Mittelhirns finden sich Tumorknoten am Boden des Aquädukt und der Außenseite des vorderen Vierhügels und im gleichzeitigen Hirnschenkelfuß. Auf Spezialfärbungen ist über den feineren Bau der Geschwulst nichts wesentlich Neues zu erfahren. Die *Cajal*-Imprägnation stellt nur einige Astrocyten in ziemlicher Entfernung von der Geschwulst dar. Der Leib der Tumorzellen selber ist nicht dargestellt. Im Fettbild sehen wir die kleinen und großen Nekrosen von Fettkörnchenzellen umrandet. An der Bildung von Fettkörnchenzellen scheinen sich auch die Geschwulstzellen zu beteiligen. In der Ausbreitzungszone der Tumoren finden sich keine Fettkörnchenzellen. Aus nach *Holzer* gefärbten Schnitten geht hervor, daß sich innerhalb des Tumors keine Gliafasern finden. In der Umgebung der ventrikelnahen Tumorknoten ist lediglich das Subependym leicht verfasert. Um die Geschwulstknoten ist auch keine Abkapselung aus Gliafasern zu entdecken, nur an einigen Stellen eine ganz zarte feine Faserung im Grundgewebe ohne sichtbare Beziehung zu Gliafaserspinnen. Die Randgliose ist überall recht stark. Wie schon gesagt, ist der *Übergang* der einzelnen Tumorknoten in das normale Gewebe nicht sicher zu bestimmen. Ganz allmählich nimmt die Zelldichte ab und auch noch in weiterer Entfernung von dem durch massive Ansammlung von Tumorzellen kenntlichen, eigentlichen Tumorknoten finden wir einzelne Zellen, die infolge ihrer bizarren Kernform und ihrer starken Überfärbbarkeit unzweifelhaft sich als blastomatöse Zellen zu erkennen geben (Abb. 18). Besonders deutlich ist das in der Haubengegend und in der Gegend der Brückenkerne, wo wir einzelne tumoröse Zellen als Trabanzellen der Ganglienzellen in der näheren Umgebung der Tumorknoten antreffen. In dieser Übergangszone sind die Markscheiden gut erhalten. Auch im Tumor selber finden wir noch Reste und Trümmer von ihnen und nur an den Stellen, wo das Grundgewebe nekrotisch verfallen ist, finden wir auch keine Reste von Markscheiden mehr.

Auch im übrigen Hirn finden wir, abgesehen von den Tumorknoten, pathologische Veränderungen. Das Marklager beider Frontalhirne zeigt auf nach *Holzer* gefärbten Übersichtsschnitten eine deutliche Fasergliose, weitab von den Tumorknoten. An einigen Stellen der Stirnrinde finden sich in den oberen Schichten ausgesprochene Stäbchenzellen. An einzelnen Gefäßen in Tumornähe und in der Pia besonders um die Medulla oblongata Infiltration von Lymphocyten und Plasmazellen.

*Histologische Diagnose:* Multiples Glioblastoma multiforme.

*Zusammenfassung.* Es handelt sich hier um multiple Tumoren. Die einzelnen Tumorknoten sind sehr ähnlich, aber nicht vollkommen

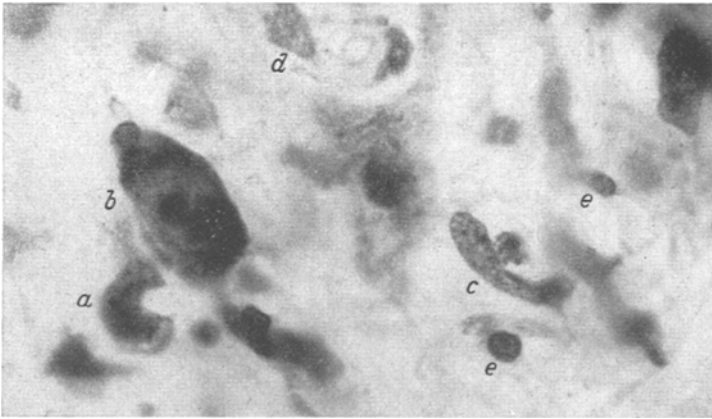


Abb. 18 (809). Aus der Tumorausbreitungszone. Bei *a* Trabantgliazelle in Umwandlung in eine Tumorzelle. Länglicher Tumorzellkern in einiger Entfernung davon (Celloidin, *Nissl*).  
*b* Ganglienzelle, *c* Tumorzellkern, *d* Makroglia-kern, *e* Gliakerne. 500  $\times$ .

übereinstimmend gebaut. Der größte Tumorknoten im linken Parietale und Temporale ist weitgehend zerfallen, dabei aber nicht so zellreich, so reich an Mitosen und Riesenzellen, wie z. B. die Knoten im N. caudatus und im 4. Ventrikel. Ganz allmählicher Übergang der einzelnen Tumorknoten ins normale Gewebe. Auch in gehörigem Abstand vom einzelnen Tumorknoten noch einzelne Tumorzellen, zuweilen deutlich an Stelle normaler Gliazellen, z. B. als Trabantzelle einer Ganglienzelle.

Nr. 821.

*Makroskopischer Befund:* Mittelgroßes Gehirn mit verstrichenen Windungen. Die rechte Hemisphäre ist besonders im Frontale verbreitert, die Orbitalwindungen haben eine eigentümliche, rosa Verfärbung angenommen. Auf Frontalschnitten sind die Orbitalwindungen von einer gleichmäßigen, weißlich-rosafarbenen Tumormasse durchsetzt, die auch das tiefe Mark einnimmt. Ein Unterschied zwischen Mark und Rinde ist nicht zu erkennen. Der Tumor erreicht occipitalwärts die Stammganglien. Der Balken erscheint verbreitert und aufgelockert. Die Ventrikel sind nicht wesentlich erweitert. Weiche Hirnhäute zart, keine subpialen Blutungen.

*Histologischer Befund:* Auf Frontalschnitten in der Höhe des Balkenkniees erkennen wir schon bei schwacher Vergrößerung, daß es sich um eine sehr ausge-dehte und sehr zellreiche Geschwulst handelt, die stark vascularisiert ist und in

deren inneren Partien sich Nekrosen entwickelt haben. Ein einheitlicher Zelltyp, der die Geschwulst zusammensetzt, ist nicht festzustellen. Die Tumorzellen sind nach Kern und Zelleib äußerst mannigfaltig und zwar ist es so, daß in bestimmten Gegenden bestimmte Zelltypen überwiegen. Auf einem nach *Holzer* gefärbten Übersichtsbild sehen wir z. B., daß der Balken diffus mit länglichen Kernen durchsetzt ist, die in einer Richtung orientiert sind (sich so den Fasern anzupassen scheinen, die von einer Hemisphäre zur anderen ziehen). Die Zellen zeigen alle Übergänge von Rundzellen zu z. T. sehr langen, an Stäbchenzellen erinnernden Formen. Zwischendurch sind große Faserspinnen eingestreut mit langen protoplasmaarmen

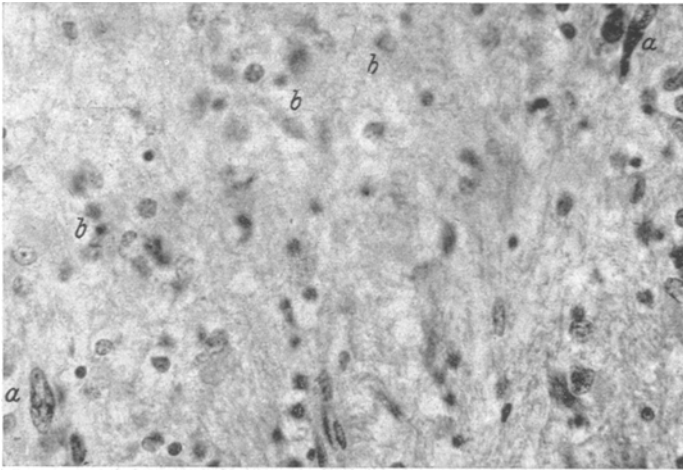


Abb. 19 (821). Ausbreitzungszone des Tumors. Nur noch einzelne Tumorzellen (bei *a*) inmitten reaktiv veränderter (bei *b*) und unbeeinflusster Gliazellen (H.E., Paraff.). 380 ×.

Fortsätzen, die anscheinend nur aus derben, starren Fasern bestehen. An der Ausstrahlung des Balkens in das Zentrum semi-ovale hören diese Zellen allmählich auf. An der Umbiegung des Balkens in den Gyrus cinguli und im Mark des G. cinguli (diese Stellen fallen schon bei Betrachtung mit dem bloßen Auge durch ihre intensive Violettfärbung auf) sieht man eine dichte Anhäufung von kleinen Rundkernen, die immer in Grüppchen zusammenliegen. Die Anordnung entspricht etwa der der Körner der Körnerzellschicht in der Kleinhirnrinde. Eingestreut sind einzelne Gliafasern und auch einzelne Astrocyten. Nähert man sich vom Balken kommend der lateralen oberen Ventrikelumschlagstelle, so bekommt man wieder ein anderes Bild zu sehen. Der Faserfilz wird dichter, die Zellen ändern ihren Charakter, es handelt sich jetzt um große und kleine Faserspinnen. Daneben sind auch Zellen mit einem Fortsatz zu erkennen, die man als Astroblasten ansprechen kann. Beim Übergang in die innere Kapsel nimmt die Zelldichte allmählich ab, auch der Charakter der Zellen ändert sich wieder. Anstelle der pathologischen treten normal aussehende Faserspinnen, kleinere ohne breite Fortsätze, die auch nicht so dicht gedrängt liegen. Im Thalamus finden wir wieder ein astrocytomartiges Gewebe vor. Auf Detailschnitten aus der Rinde mit angrenzendem Tumor, die mit H.E. gefärbt sind, sehen wir einen *allmählichen Übergang* vom normalen zum tumorösen Gewebe (Abb. 19). Ganz langsam werden die Zellen im einzelnen Gesichtsfeld zahlreicher. Gleichzeitig sieht man, daß der Leib mancher Gliazelle anschwillt, daß ihre Kerne seitwärts rücken und der Leib homogen kräftiger gefärbt erscheint als die Umgebung. Einige dieser Zellen sind mehrkernig, andere haben kleine dunkle, anscheinend



pyknotische Kerne, andere wieder haben große oder grotesk gestaltete Kerne. Da diese geschwollenen Makrogliazellen nicht nur in der Ausbreitungszone der Geschwulst, sondern auch sogar gehäuft in stark aufgelockerten und zerfallenen Tumorabschnitten vorkommen, kann man nicht annehmen, daß es sich hierbei nur um reaktiv veränderte Gliazellen handelt, sondern muß glauben, daß es sich um Geschwulstzellen handelt. Auf nach *Pilcher-Owings* imprägnierten Präparaten erscheinen sie als plumpe Astrocyten. Dazwischen treten Zellen mit großen plumpen, chromatinreichen Kernen auf, die einen ganz schmalen Zelleib besitzen. Zur Mitte

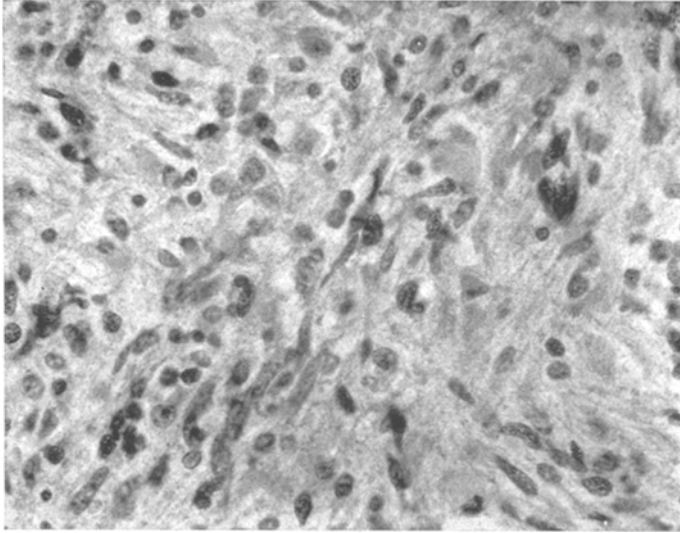


Abb. 20 (821). Aus dem Tumor (Mark). Von den Tumorzellen wird die Struktur des Gewebes nicht verändert, sondern sogar noch unterstrichen. Es handelt sich hier um sich durchkreuzende Markscheidenbündel. Die langgestreckten Tumorkerne liegen parallel dem Verlauf der Markscheiden in derselben Anordnung, die wir bei der normalen Glia zu sehen gewohnt sind (H.E., Paraff.). 380 x.

der Geschwulst hin wird das Gewebe lockerer, die Zellen mit reichlichem Protoplasmaleib überwiegen. Hier sieht man auch mehrere mehrkernige Riesenzellen mit z. T. kranzförmig angeordneten Kernen. Viele Zellen haben hier auch einen abgerundeten Zelleib. An einer anderen Stelle ist die Geschwulst weniger zell-dicht, die Zellkerne liegen in regelmäßigen und größeren Abständen inmitten einer faserigen Grundsubstanz, wie in den Knotenpunkten eines Netzwerkes. Die Kerne sind hier rund oder etwas länglich, etwa doppelt so lang wie breit. Sie sind sich untereinander sehr ähnlich und erinnern in ihrer Chromatinstruktur an Oligokerne. Im *Holzer*-Bild sind an dieser Stelle Gliafasern zu sehen. An anderen Stellen desselben Präparates sind die Kerne länger, sie sind streng parallel ausgerichtet. Es handelt sich nach der ganzen Struktur um im Tumor untergegangene Markpartien (Abb. 20). Ein anderer Schnitt zeigt wieder sehr zellreiches Gewebe. Hier sind die Tumorzellen klein, rund, dabei chromatinreich und von einem ganz dünnen Protoplasma umgeben. Da, wo der Tumor in die Rinde hineinwächst, sieht man Grüppchen von Tumorzellen, die einzelne Ganglienzellen umgeben und dadurch aus ihrer Umgebung hervorheben. Gerade hier ist das ganz Allmähliche des Übergangs vom Tumor ins normale Gewebe deutlich. Die die Ganglienzellen umgebenden Tumorzellen stehen in keinem direkten Zusammenhang zum eigentlichen Tumor.

Aus Markscheidenbildern und nach *Bielschowski* und *Herzheimer* gefärbten Schnitten geht hervor, daß im Inneren des Tumors keine Markscheiden und Achsenzylinder mehr vorkommen. Fett findet sich nur in der unmittelbaren Umgebung von Nekrosen und in den Adventitialscheiben einiger Gefäße auch in weiterer Entfernung vom Tumor. An einer Stelle finden sich allerdings auch fern von einer Nekrose verfettete Tumorzellen. Auch an einer Stelle, wo sehr viele Riesenastrocyten zusammenliegen, zeigen einige von ihnen ganz feine Fettröpfchen im Zelleib.

Auf *Holzer*-Präparaten aus den Stammganglien fällt noch auf, daß die gesamte innere Kapsel und die striopallidäre Faserung stark verfasert ist, während das umgebende Grau bei gleicher Durchsetzung mit Tumorzellen von Gliafasern nahezu frei ist.

*Syncytium-Präparate:* Auf den meisten Präparaten ist das Syncytium schlecht dargestellt, man sieht nur ganz zarte Balken einer rosa angefärbten Substanz von Zellkern zu Zellkern ziehend. Auf einem nach *Holzer* gefärbtem Schnitt sieht man deutlich, daß die Gliafasern nicht nackt sind, sondern innerhalb von Protoplasma-zügen liegen bzw. von ganz zartem Protoplasma eingeschidet sind.

*Histologische Diagnose:* Vollkommen uneinheitliche Geschwulst, die keine Einordnung unter einen bestimmten Tumortyp zuläßt. Es kommen astrocytom-, oligodendrogliom- und glioblastomartige Partien vor.

*Zusammenfassung.* Geschwulst von sehr verschiedener Gewebszusammensetzung. Eine Einordnung ist bei der großen Ausdehnung nicht möglich. Aber auch hier finden wir das Syncytium bis auf einige nekrotische Partien im Inneren der Geschwulst erhalten, und finden den ganz allmählichen Übergang des Tumors in das normale Gewebe. In der Ausbreitzungszone besonders deutlich das Erhaltenbleiben der ursprünglichen Gewebsstruktur und die Unterstreichung dieser Struktur durch die Tumorzellen.

#### Nr. 827.

*Makroskopischer Befund:* Mittelgroßes, gut ausgebildetes Gehirn mit leicht abgeplatteten kleinen Windungen. Geringer Druckkonus, geringe Uncusverquellung beiderseits.

Nach Abtrennung des Kleinhirns und des Hirnstammes durch Mittelhirnschnitt sieht man auf einem Schnitt durch das erstere normale Verhältnisse.

Das Gehirn wird dann in Horizontalschnitte zerlegt. Es zeigt sich eine ausgedehnte, das Mark beider Frontallappen einnehmende Geschwulst, die beiderseits an die Vorderhörner heranreicht (Abb. 21). Die Seitenventrikel sind gleichmäßig erweitert, das linke Vorderhorn ist etwas nach hinten verdrängt und an seiner vordersten Spitze leicht komprimiert. Der Tumor hat ein buntes Aussehen, er ist von Blutungen und Erweichungen durchsetzt. In den basalen Abschnitten füllt er das ganze Mark beider Frontallappen gleichmäßig aus, weiter oben in Höhe des Daches des Seitenventrikels ist er nur in der linken Hemisphäre sichtbar. Der ganze linke Frontalpol wird von einer unregelmäßig begrenzten, cystischen Zerkfallshöhle eingenommen, die bis an den Ventrikel heranreicht. Der Außenrand der Cyste ist mit der Dura fest verwachsen und bei der Sektion eingerissen. Im linken N. caudatus befindet sich eine, im rechten zwei kleine Cysten.

*Histologischer Befund:* Es handelt sich um eine Geschwulst, die schon bei schwacher Vergrößerung wegen ihrer ausgedehnten Nekrosen und zahlreichen Blutungen ein buntes Bild bietet. Ebenfalls schon bei schwacher Vergrößerung fällt die starke Vascularisation ins Auge. In den dicht nekrotischen Partien ist der Zellreichtum groß. Die Zellen und vor allem ihre Kerne sind sehr mannig-

faltig und unterschiedlich in Form, Färbbarkeit und Größe. Neben blassen chromatinarmen, an die Makroglia erinnernden Kernen sieht man zahlreiche, kleine, dunkle, runde, die nicht näher einordenbar sind. Daneben längliche, nach einem oder beiden Enden spitz zulaufende, eckige, mit Auswüchsen und Sprossen versehene Kerne. Im Innern der Geschwulst, wo es zu schwammigem Zerfall gekommen ist, haben sich Tumorzellen nur noch um die Gefäße herum gehalten, während die Zwischenstrecken von einer strukturlosen Masse eingenommen werden, in der man noch Kerntrümmer, Chromatinbrocken, Blutpigment und, bei entsprechender Färbung, Fettröpfchen sehen kann. Auf nach *Pilcher-Owings* gefärbten Präparaten erkennt man, daß die um die Gefäße angeordneten Zellen

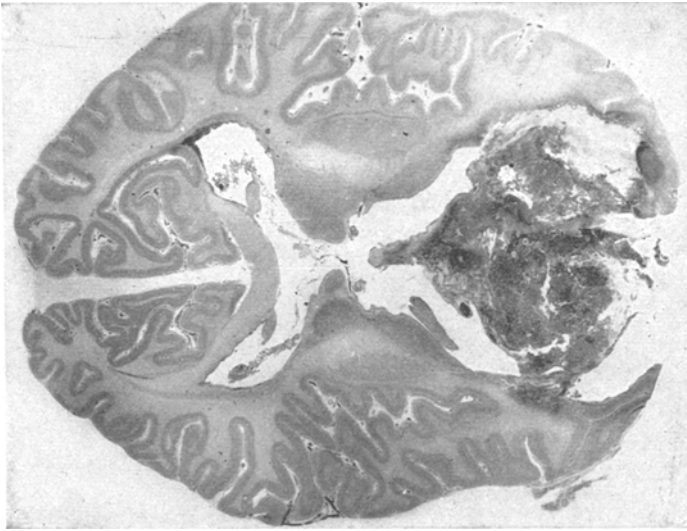


Abb. 21 (827). Horizontalschnitt durch beide Hemisphären, nach *Nissl* gefärbt. Man sieht die Ausdehnung des Tumors und die Metastasen in beiden Hinterhörnern.

zum größten Teil Astroblasten mit ihrem typischen zur Gefäßwand ziehenden Fuß sind. Auf *Holzer*-, H.E.- und *Pilcher-Owings*-Präparaten erkennt man ferner, daß viele Kerne einen großen blassen, geschwollenen Zelleib besitzen, während andere nur von einem ganz zarten und dünnen Protoplasmasaum umgeben sind, von dem einige ganz dünne Fortsätze in die Umgebung ausstrahlen. Gliafasern sind in der Geschwulst nicht nachweisbar. An manchen Stellen bilden die Tumorzellen ein ganz lockeres, netzartiges Gewebe, dessen Lücken von einer mit Eosin zart anfärbaren Masse erfüllt sind. Fett findet sich in Form von Fettkörnchenzellen und von feinsten, frei im Gewebe liegenden Fettröpfchen nur in den zerfallenen Teilen des Tumors. Hier spielt auch das Bindegewebe eine große Rolle, das in Zügen von den Gefäßen ausgehend die zerfallenen Stellen zu organisieren versucht. An solchen Stellen liegen oft Tumorzellen nestartig zwischen Bindegewebssträngen. In der Tumorrandzone findet sich kein Fett. In ihr sehen wir im Markscheidenbild noch gut erhaltene Markscheiden inmitten von Tumorzellen liegen, während mehr im Inneren des Tumors die Markscheiden verschwunden sind. Der *Übergang* ins normale Gewebe vollzieht sich wiederum ganz allmählich. Histologisch gehen die tumorösen Veränderungen viel weiter, als man nach dem makroskopischen Anblick annehmen könnte. So finden wir starke Gliawucherungen blastomatösen Charakters bis weit in die Thalami hinein. Zu betonen ist, daß hier das Ependym unverändert

ist und auch ein Streifen unter dem Ependym von Tumorzellen frei ist. Überall in der Randzone sehen wir Tumorzellen inmitten normal aussehender Gliazellen und inmitten von unveränderten Ganglienzellen (Abb. 22). Daß es sich hierbei wirklich um blastomatöses Wachstum handelt, dafür spricht außer dem Zellreichtum, den zahlreichen, als amitotische Teilungsfiguren zu deutenden Bildern, auch das nicht seltene Vorkommen von Mitosen. Außerdem ist es aber noch zur Metastasenbildung auf dem Liquorweg gekommen. In beiden Hinterhörnern der Seitenventrikel und im vierten Ventrikel sehen wir Häufchen von Tumorzellen dem Ependym aufsitzen. An zwei Stellen im äußersten Winkel der Hinterhörner ist es zur Bildung von subependymalen Tumorknoten gekommen. Im *Nissl*-Bild sieht man schon mit bloßem Auge die starke Zellvermehrung, kenntlich an der

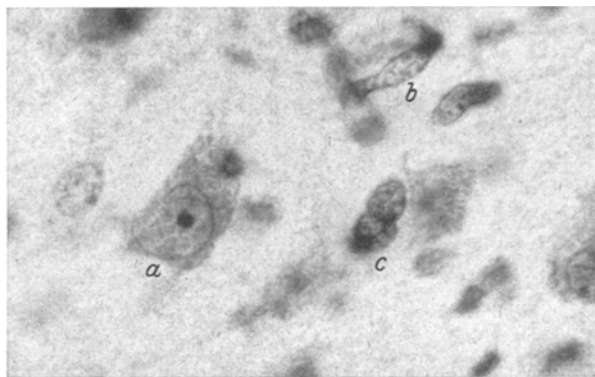


Abb. 22 (827). Ausbreitungszone eines Tumorknötchens in die Rinde. Tumorzellen in der Nähe unveränderter Ganglienzellen, amitotische Teilungsbilder. Ganglienzelle *a*, *b* Tumorzellkern, *c* amitotische Teilung (Celloidin, *Nissl*). 500  $\times$ .

Dunkelfärbung der entsprechenden Stellen. Außer der Zelldichte ist auch die Polymorphie der Zellformen und Kerne und das Vorkommen zahlreicher Mitosen ein Beweis für den blastomatösen Charakter dieser Gebilde. Auch sie sind nicht scharf gegen ihre Umgebung abgesetzt, sondern offensichtlich in Ausbreitung begriffen. Auch hier sieht man, wie die Zelldichte zur Peripherie allmählich abnimmt, wie sich der Charakter der Zellen in der Ausbreitungszone ändert, wie allmählich nur noch ganz vereinzelt eine sicher als Tumorzelle ansprechbare Zelle zwischen anscheinend normalen und zwischen „reaktiv“ im Sinne einer Progressivität veränderten Gliazellen liegt. Daß diese sekundären Gliomknoten ihren Ursprung einem von Tumorzellen ausgehenden Wachstumsreiz verdanken, geht aus Schnitten hervor, die frontal durch Kleinhirn und Brücke in Höhe der Abducenskerne geführt sind. Während auf dem Ependym, das letztere allerdings teilweise zerstörend, in den Ventrikel hineinragende kleine Tumorknötchen sitzen, die in ihrem Innern schon Gefäße in Art von Capillarknäueln führen (Abb. 23), ist die unmittelbare Umgebung in Wucherung geraten. Besonders die Abducenskerne sind beiderseits betroffen, doch ist auch die Raphe der Brückenhaube durchsetzt und die tumoröse Wucherung zieht bis in den N. dentatus der einen Seite. Im letzteren Abschnitt hat die Wucherung mehr den Charakter einer Gliose mit einzelnen Knötchen, aber auch hier finden sich Mitosen. Außerdem treten die Gefäße durch Wucherungsvorgänge an ihrem Endothel und Adventitia stark hervor und die Capillaren scheinen vermehrt zu sein. Auch die Meningen sind stellenweise von Tumorzellen infiltriert. Hier liegen diese aber immer in Grüppchen dicht beisammen, nie findet man das typische Bild der Streuung wie im Hirngewebe. In der

Umgebung der Tumorzellen in den weichen Hirnhäuten findet man einige Plasmazellen. Sonst sind keine entzündlichen Erscheinungen zu entdecken. Auf Syncytiumspräparaten (Abb. 24) sehen wir, daß sowohl normale wie tumorös

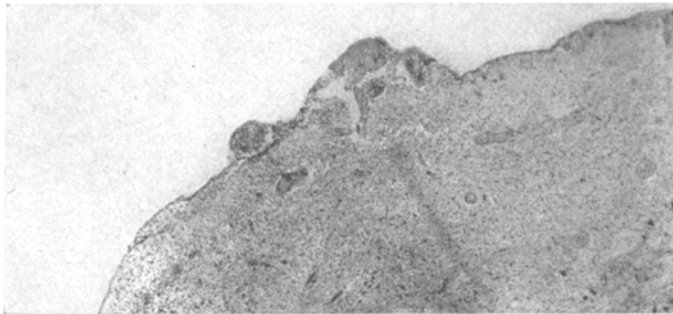


Abb. 23 (827) Tumorknötchen auf dem Ependym des 4. Ventrikels sitzend, vaskularisiert (Celloidin, Nissl). 18  $\times$ .

veränderte Gliazellen in einem, ohne erkennbare Zellgrenzen fließend ineinander übergehenden Syncytium liegen.

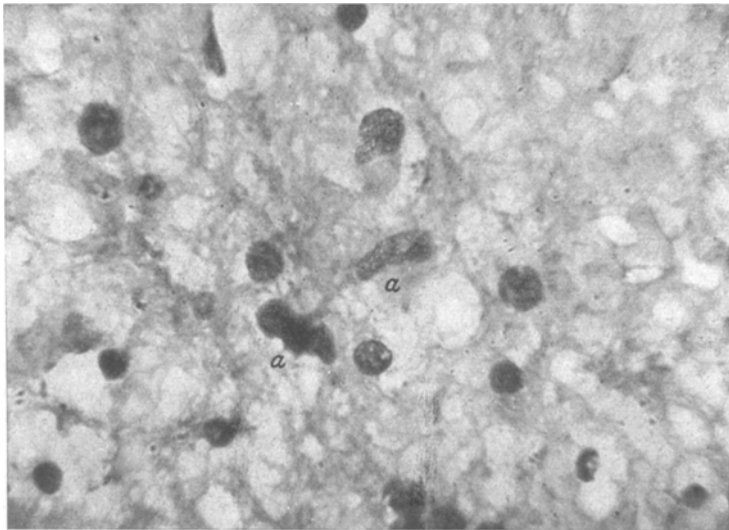


Abb. 24 (827). Syncytiumpräparat aus der Ausbreitungszone. Auch die Tumorzellen (bei a) liegen im Gliosyncytium. (Ehrlichs Hämatoxylin, nach Mn.-Sulfitvorbehandlung.)

*Histologische Diagnose:* Zerfallendes Glioblastom mit Metastasenbildung.

*Zusammenfassung.* Zellreiche, im nekrotischen Zerfall begriffene Geschwulst mit Metastasenbildung in den Seitenventrikeln und im 4. Ventrikel. Zahlreiche Mitosen und Riesenzellen. Die tumorösen

Veränderungen gehen viel weiter als man nach dem makroskopischen Anschein vermutet. Auch hier wieder allmählicher Übergang ins normale Gewebe und Erhaltensein des Gliasyncytiums. Einwuchern der Tumorzellen in die Pia. Hier kein allmählicher Übergang, sondern scharfe Trennung gegenüber dem nicht von Tumorzellen durchsetzten Gewebe.

Nr. 828.

*Makroskopischer Befund:* Kleines Gehirn mit gut ausgebildeten, nicht abgeplatteten Windungen. Keine Tonsilleneinklemmung. Der linke Uncus ist etwas breiter als der rechte und etwas vorgetrieben. Das Kleinhirn wird in typischer

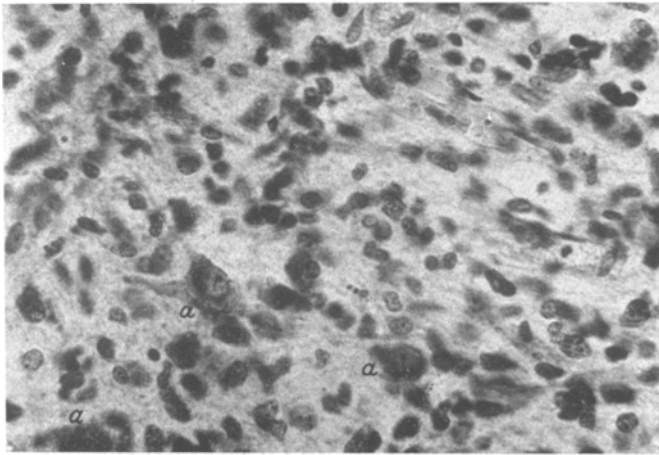


Abb. 25 (828). Die Geschwulst wuchert in die Rinde des Occipitallappens ein. Zwischen Tumorzellen liegen noch gut erhaltene Ganglienzellen (bei a) (Nissl, Celloidin). 500×

Weise durch Mittelhirnschnitt abgetrennt. Auf einem Durchschnitt durch dasselbe zeigen sich normale Verhältnisse. Substantia nigra gut ausgebildet.

Das Gehirn wird weiter in Frontalschnitte zerlegt. Es besteht eine ganz mäßige Erweiterung der Ventrikel, sonst keine pathologischen Befunde. Die Rinde ist scharf gegen die weiße Substanz abgesetzt. Keine Blutung, keine Erweichung. Der Gyrus cinguli ist in seinem hinteren Abschnitt verändert, hier ist die Rinden-Markgrenze verwischt, die Konsistenz ist weicher, die Farbe ist etwas grauer als die der Umgebung. Mit bloßem Auge kann nicht entschieden werden, ob es sich hier um einen Tumor oder um eine Erweichung handelt.

*Histologischer Befund:* Auf Schnitten, nach Nissl gefärbt, durch das Occipitalhirn sieht man schon mit bloßem Auge eine Dunkelfärbung im Bereich des Gyrus cinguli. Es besteht hier eine starke Vermehrung der Gliazellen, besonders in der Rinde. Die Kerne sind fast gleichmäßig verteilt. Es sind in der Mehrzahl runde Kerne, die nach ihrem Aussehen in der Mitte zwischen Oligo- und Makrogliazellen stehen. Dazwischen sieht man auch langgestreckte und sehr große Kerne, zuweilen mehrkernige Riesenzellen, dicht beieinanderliegende Grüppchen von Kernen. Bei genauerer Betrachtung mit starker Vergrößerung verwischt sich der anfängliche Eindruck der Einheitlichkeit der Kerne. Es besteht doch eine sehr große Mannigfaltigkeit in Form, Größe und Färbbarkeit. Besonders stark ist die Rinde ergriffen. Hier liegen vollkommen unveränderte Ganglienzellen inmitten der Geschwulstzellen (Abb. 25). Auch die Markscheiden sind zum großen Teil

erhalten. Mitosen sind kaum zu sehen. Im Gewebe sind viele Kalkkügelchen eingelagert. Im *Holzer*-Bild sieht man eine geringe Faservermehrung, in Fettpräparaten kleine Nekrosen, die von Fettkörnchenzellen und mit Fettröpfchen beladenen Tumorzellen umsäumt sind. Im Balken, auf den die Geschwulst übergreift, bietet sich ein anderes Bild. Auch hier sind die Gliazellen vermehrt, doch handelt es sich hier meist um geschwollene Gliazellen mit großem, blassen Kern, die ein kräftig gefärbtes rotes Kernkörperchen besitzen und von einem blassen, homogenen aber recht scharf gegen die Umgebung abgesetzten Leib umsäumt sind. Gegen den Ventrikel zu werden die geschwollenen Zellen größer und runder, sie nehmen auch an Zahl zu. In der Nachbarschaft des Ventrikels finden sich Erweichungen. Auch der Gyrus hippocampi ist von Tumorzellen durchsetzt. Es finden sich hier zahlreiche Stellen, die hauptsächlich aus kleinen rundkernigen Zellen bestehen, deren Kerne mehrere dunkle Chromatinbröckchen enthalten, neben anderen Stellen, wo die geschwollenen z. T. mehrkernigen Gliazellen überwiegen. Nirgends kann aber von einem einheitlichen Aufbau der Geschwulst gesprochen werden. Gerade im Balken fällt auf, daß die Grundstruktur erhalten geblieben ist.

Der *Übergang* aus dem Gebiet des eigentlichen Tumors in das gesunde Gewebe vollzieht sich sowohl in der Rinde wie in den Markabschnitten allmählich. Das Grundgewebe des Marks ist in Tumornähe aufgelockert, es ist zur Lückenbildung gekommen, die diesen Stellen ein spongiöses Aussehen verleiht. In der Rinde ist von einer Auflockerung nichts zu sehen. Die Zelldichte des Tumors nimmt nach der Peripherie hin allmählich ab. Neben sicher tumorösen Zellen finden sich regressiv und progressiv veränderte z. T. geschwollene Gliazellen. Es finden sich auch Mitosen und sichere amitotische Teilungsfiguren. Häufig sieht man auch ganz eng beieinanderliegende Grüppchen von Zellkernen, die man nicht sicher unter die Tumorzellen einreihen kann. In der Rinde fällt auch in weiterem Abstand vom Tumor eine Wucherung und Veränderung an den Trabanzellen der Ganglienzellen auf. Sie scheinen an Zahl vermehrt zu sein, ihre Kerne sind teils dunkler gefärbt, teils größer und blasser als gewöhnlich. Die Ganglienzellen selber zeigen dabei noch keine Veränderung (Abb. 26).

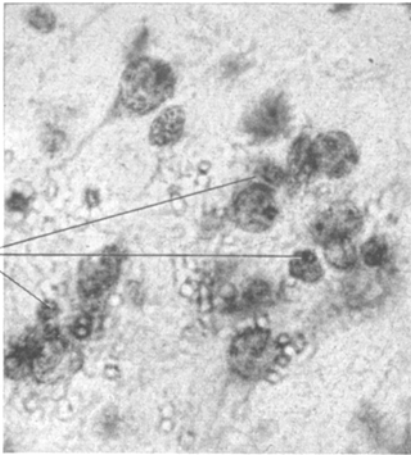
Die Gefäße der Umgebung und auch im Tumor selbst sind größtenteils weit. Gefäßwucherungen, Knäuelbildung usw. fehlen. Einzelne Plasmazellen finden wir in den Adventitialscheiden einiger Gefäße in Tumornähe. Auf einem Frontalschnitt durch den 4. Ventrikel in Höhe der Abdecenskerne finden wir eine Gliose beiderseits in der Gegend der Substantia gelatinosa. Die Gliavermehrung ist aber nicht auf das Gebiet dieser Kerne beschränkt, sondern breitet sich in Richtung der Brückenarme zur Raphe hin aus. Es ist nicht sicher auszumachen, ob es sich um eine Gliose oder um eine beginnende Tumorbildung handelt. Wir finden jedenfalls außer zahlreichen, großen, blassen, nackten Makroglia-kernen eine Vermehrung der Oligoglia und auch einzelne große, plumpe, überfärbte Kerne, die durchaus das Aussehen von Tumorzellen haben. Im *Holzer*-Bild zeigen die kernreichen Stellen eine dichte Fasergliose. Auf Hemisphärenschnitten kann man im übrigen Gehirn außer weiten, strotzend mit Blut gefüllten Venen und perivaskulärem Ödem im Marklager keinen krankhaften Befund entdecken.

Auf einem Synectiumpräparat sehen wir das Grundgewebe mächtig aufgelockert. Alle sichtbaren Kerne haben aber einen Zelleib, der mit manchmal zarten Fortsätzen in das allgemeine Gliasynectium übergeht. Einzelne Kerne zeigen ihren Geschwulstcharakter durch ihre starke Überfärbbarkeit, andere durch die Ausstattung mit groben Granula, ihre Größe und ihre Form.

*Histologische Diagnose:* Nach der Struktur mancher Stellen ist man geneigt, diese Geschwulst zu den Oligodendrogliomen zu rechnen, doch ist die Geschwulst auch wieder zu unterschiedlich gebaut, als daß eine zwanglose Einordnung möglich wäre.

*Zusammenfassung.* Nicht sicher einordenbare Geschwulst, die stellenweise Oligodendrogliomcharakter aufweist. Ganz allmählicher Übergang ins normale Gewebe. Gewebsstruktur in der Ausbreitungszone der Geschwulst weitgehend erhalten.

Im Balken liegen die Tumorzellen an Stelle der interfascikulären Glia. Gliasyncytium im allgemeinen erhalten, die Geschwulstzellen gehen mit ihren Leibern in es über. An den nekrotischen Stellen, wo das Syncytium zerfallen ist, sind die Geschwulstzellen größer und runden sich ab. An Stellen, an denen der Tumor in die Rinde einwächst, Umwandlung der Trabantglia in Tumorzellen.



Grüppchen von Trabantgliazellen, die sich in Tumorzellen umbilden

Abb. 26 (828). Ausbreitungszone des Tumors in der Rinde. Trabantgliazellen bilden sich zu Tumorzellen um. Die Gewebsstruktur ist unverändert. Zwischen den Grüppchen von Tumorzellen keine Zellvermehrung. (Nissl, Celloidin). 500 x.

#### Nr. 839.

*Makroskopischer Befund:* Mittelgroßes Gehirn mit gut ausgebildeten, links abgeplatteten Windungen. Von der Abplattung sind hauptsächlich die Windungen des Parietale und Temporale betroffen. Der linke Uncus ist etwas vorgequollen. Keine Tonsilleneinklemmung. Pialgefäße stark mit Blut gefüllt. Keine subpialen Blutungen. Weiche Hirnhäute zart, keine Trübung.

Auf einem Mittelhirnschnitt zeigt sich die unveränderte, gut ausgebildete Substantia nigra. Kleinhirn ohne pathologische Veränderungen. Auf Frontalschnitten erkennt man eine Verbreiterung des linken Marklagers, das weich und zerfließlich ist. Der rechte Ventrikel ist stark erweitert, der linke in

den vorderen Abschnitten sichelförmig zusammengepreßt. Die Hinterhörner sind beiderseits verbreitert, rechts stärker als links. Im linken Gendatumkopf sieht man eine nach caudal sich in die Stammganglien fortsetzende und sie stark auftreibende Geschwulst, die von grau-gelblicher Farbe und von weicher, zerfließlicher Konsistenz ist. Auf in der Höhe der größten Ausdehnung des Linsenkernes geführten Frontalschnitten sind die Stammganglien nach unten verdrängt.

*Histologischer Befund:* Es handelt sich um eine in ihrem Inneren zum Zerfall neigende Geschwulst mit unscharfer Abgrenzung gegenüber ihrer Umgebung. Sie ist von Blutungen und kleinen Nekrosen durchsetzt. Besonders in den zerfallenden Teilen sieht man viele Gefäße, die z. T. erhebliche Wandverdickungen aufweisen und strotzend mit Blut gefüllt sind. Die Hauptmasse der Geschwulstzellen sind geschwollene Astrocyten, die einen Makroglia Kern und einen blassen, homogen sich mit Eosin färbenden, mit zarten Fortsätzen ins Gliasyncytium übergehenden Zelleib besitzen. Sie weisen oft mehrere Kerne auf (Abb. 27). Dazwischen befinden sich Zellen mit typischen Oligodendroglia Kernen und solche mit länglichen Kernen. In der Geschwulst selbst sind mit der Holzerschen Gliafasermethode keine Gliafibrillen nachweisbar. Die Randglia ist aber dafür recht stark ausgebildet. In den Randpartien sind die Markscheiden unverändert gut erhalten. Aber auch noch weit im Tumorrinnern finden wir Reste degenerierender Markscheiden. Auf nach



*Pilcher-Owings* imprägnierten Paraffinschnitten kommt die syncytiale Struktur der Grundsubstanz gut zur Darstellung. Die geschwollenen Astrocyten imponieren hier als plumpe Zellen mit zarten Fortsätzen. Auf speziellen Syncytiumpräparaten kommt klar zum Ausdruck, daß alle, auch die Tumorzellen, einen Leib besitzen, dessen Fortsätze in das allgemeine Gliasyncytium übergehen (Abb. 28).

Der *Übergang* vom Tumor in das normale Gewebe vollzieht sich allmählich. Die Zellzahl wird geringer, vor allem sieht man weniger geschwollene Astrocyten

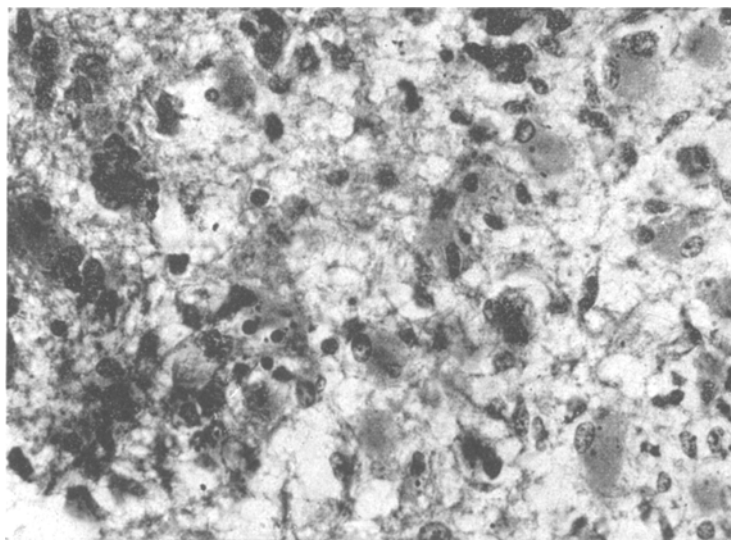


Abb. 27 (339). Teil aus dem Tumor. Z.T. mehrkernige, geschwollene Astrocyten. Dazwischen Oligodendrogliakerne und längliche Kerne. Die Zellen bilden ein stellenweise grobmaschiges Syncytium (H.E., Paraff.). 380 x.

als im Zentrum des Tumors (Abb. 29). Auch hier gehen ihre Fortsätze ins Syncytium über. In der Umgebung des Tumors finden sich einzelne Gefäßknäuel und einzelne Infiltrate aus Rundzellen und spärlichen Plasmazellen.

*Diagnose:* Astrocytom.

*Zusammenfassung.* Syncytial gebaute, im Innern zum Zerfall neigende Geschwulst, die zum großen Teil aus geschwollenen Astrocyten zusammengesetzt ist. Allmählicher Übergang ins gesunde Gewebe. In der Ausbreitungszone Tumorzellen inmitten normaler, unveränderter, regressiver und progressiver Gliazellen.

*Nr. 847.*

*Makroskopischer Befund:* Großes Gehirn mit völlig abgeplatteten, verstrichenen Windungen. Keine subpialen Blutungen. Die Kleinhirntonsillen sind nicht eingeklemmt. Die Pialgefäße strotzend mit Blut gefüllt. Auf der Unterfläche des linken Temporallappens sieht man eine grauweiße Geschwulst, die die Konfiguration der Windungen noch erkennen läßt. Sie treibt den Uncus und Gyrus hippocampi auf und vergrößert beide Windungen. Auf Horizontalschnitten sieht man das Marklager der linken Großhirnhemisphäre stark verbreitert. Das linke Unterhorn

ist von der Geschwulst nach oben verdrängt, die im Mark des Temporallappens liegt. Sie hat etwa Taubeneigröße, ist von grauweißer Farbe, von weicher

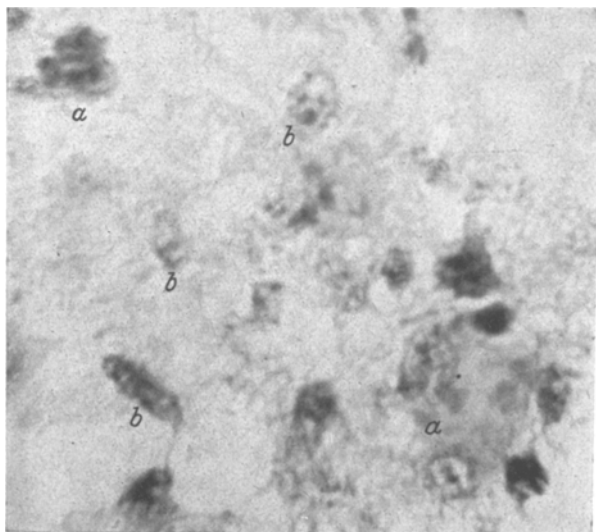


Abb. 28 (839). Tumorzellen (*a*) und Gliazellen (*b*) am Rande der Ausbreitungszone des Tumors im Syncytium. Man sieht alle Kerne von einem meistens sehr zarten Zellleib umgeben, von dem feine Fortsätze ausgehen, die mit denen anderer Zellen verschmelzen (Syncytiumpräparat). 900  $\times$ .

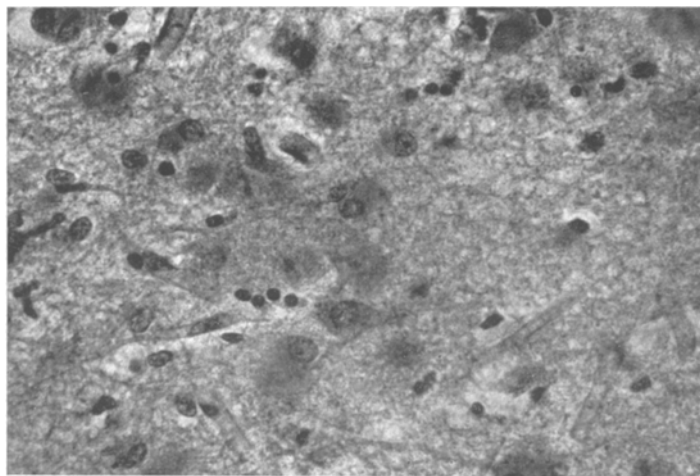


Abb. 29 (839). Ausbreitungszone des Tumors. Geringer Zellreichtum, außer den geschwollenen auch unveränderte Astrocyten H.E., Paraff.). 380  $\times$ .

Beschaffenheit, im Innern zerfallen und von Blutungen durchsetzt. Das ganze Marklager der linken Großhirnhälfte ist aufgelockert, fühlt sich weich und schwammig an. Metastasen sind nicht zu finden.

*Histologischer Befund:* Es handelt sich um eine Geschwulst von mittlerer Zelldichte, die vom Mark des Temporallappens ausgehend den Uncus, den Gyrus hippocampi und die 4. Temporalwindung ganz durchwachsen hat. In ihrem Inneren ist sie nekrotisch, innerhalb der amorphen Masse sieht man noch einige Fettkörnchenzellen, einige mit Hämosiderin beladene Körnchenzellen und an einigen Stellen von Gefäßwänden ausgehende Fibroblasten. Die Gefäße innerhalb der Nekrosen sind stark verändert, ihre Wände gequollen und homogenisiert. Die übrigen Gefäße der Geschwulst weisen Endothel- und Adventitialwucherungen auf, am Rande bilden sie Gefäßknäuel. Einzelne Gefäße sind stark mit Lymphocyten und einzelnen Plasmazellen infiltriert. Die Hauptmasse der Tumorzellen wird von groß- und kleinkernigen Astrocyten gestellt. Die Kerne der Tumorzellen weisen einige lokale Unterschiede auf, insofern, als sie in den vom Tumor durchwucherten Markpartien durchwegs größer sind als in der Rinde. Man findet auch sonstige Unterschiede, neben kleinen, dunklen und chromatinreichen sieht man große helle chromatinarme Kerne, außer runden, längliche und solche, die zipfelige Auswüchse aufweisen. Auch mehrkernige Zellen sind vorhanden, doch fehlen eigentliche Riesenzellen vollständig. Überhaupt weist die Mehrzahl der Zellen eine gewisse Ähnlichkeit in bezug auf Größe und Struktur auf. Am Rande der Nekrosen sind die Tumorzellen stark verfettet, unmittelbar an nekrotischen Gewebsabschnitten findet man Fettkörnchenzellen, sowie im Gewebe freiliegendes feintropfiges Fett. In vielen Tumorabschnitten finden sich Gliafasern, die an manchen Stellen einen dichten Filz bilden. Mitosen sind nirgends zu entdecken.

Der Übergang der Geschwulst in das normale Gewebe vollzieht sich allmählich. Die tumorös veränderten Zellen werden seltener, sie liegen hier zwischen gut erhaltenen normalen Gewebsbestandteilen wie Ganglienzellen und Markscheiden. Eine scharfe Grenze, eine Demarkationszone des normalen Gewebes gegenüber der Geschwulst ist nirgends zu sehen. Auch weit ab von der Geschwulst finden wir in den gequollenen Markpartien starke Gliafaservermehrung. An den Makrogliazellen des Markes in einiger Entfernung vom Tumor sehen wir Zeichen progressiver Reaktion. Sie werden länglich, werden größer, das Kernkörperchen tritt deutlicher hervor, sie nehmen teilweise auffallende Formen an.

*Histologische Diagnose:* Astrocytom.

*Zusammenfassung.* Es handelt sich um eine Geschwulst von mittlerer Zelldichte, die in der Hauptsache aus faserbildenden Astrocyten besteht und im Innern zum Zerfall neigt. Auch in der weiteren Umgebung der Geschwulst Gliafaserbildung und Zeichen progressiver Veränderung, vor allem in der Makroglia.

Nr. 854.

*Makroskopischer Befund:* Großes gut ausgebildetes Gehirn. Die linke Gehirnhälfte ist besonders im Bereich des Parietalhirns deutlich umfangreicher als die rechte. Sie ist außerdem in der Gegend der Zentralwindungen etwas vorgebuckelt. Ihre Windungen sind verstrichen, der linke Uncus ist vorgequollen. Die Gefäße auf der Hirnoberfläche sind ziemlich stark mit Blut gefüllt, die Gefäße der Basis zeigen in ihren Wänden kleine arteriosklerotische Einlagerungen.

Auf Frontalschnitten geringfügige Erweiterung des rechten Seitenventrikels. Das Marklager links ist mächtig gequollen, die Rinde der 2. und 3. Frontalwindung und der Zentralwindungen ist schmal, blasser als die übrige Rinde, schlecht vom Mark zu trennen. In der Höhe der größten Ausdehnung des Linsenkerns finden sich im Mark der linken Gehirnhälfte etwas oberhalb der Insel graurötlich aussehende, körnelige, erweichte Stellen, die sich bis in das Occipitalmark hin fortsetzen. Im Mark des Occipitallappens eine etwa mandelgroße, mit grünlichem,

geronnenen Inhalt gefüllten Cyste. Die Rinde des Gyrus fusiformis und temporalis inf. ist verhärtet, sieht weißlich aus und hebt sich dadurch scharf von ihrer Umgebung ab. Das Bild erinnert an die Rindenherde der tuberösen Sklerose. Kleinhirn o. B.

*Histologischer Befund:* Auf nach *Holzer* gefärbten Schnitten durch die Tumorehemisphäre sieht man eine starke Gliose im Tumor selbst und in seiner Umgebung. Dabei sind die Markstrahlen der vom Tumor durchwucherten Windungen stärker sklerotisiert als das anscheinend gequollene und aufgelockerte tiefe Mark. Der Tumor wird von außen nach innen immer zeldichter bis zu den zerfallenen Abschnitten. Die Masse der Geschwulstzellen scheint aus Astrocyten zu bestehen

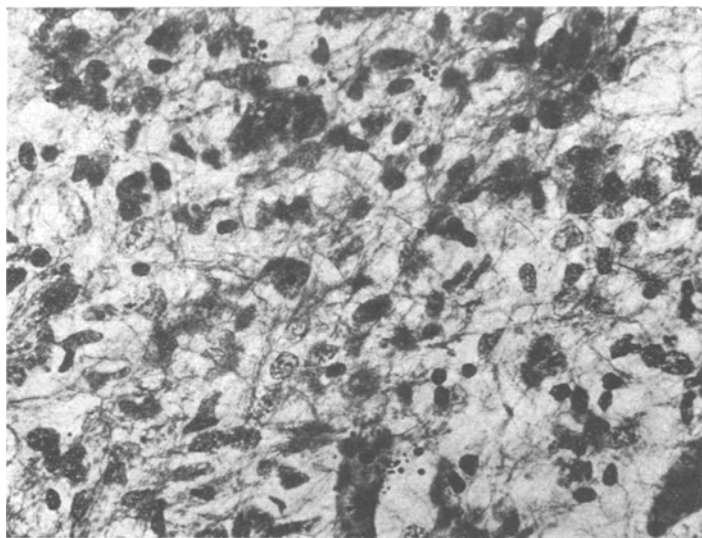


Abb. 30 (854). Aus dem Tumor. Mäßige Zelldichte, geringe Polymorphie der Zellkerne, lockeres Netz von Gliafasern (*Holzers* Gliafasermethode). 380 ×.

(Abb. 30), die an der Peripherie großkerniger sind und einen stark geschwollenen Zelleib aufweisen. Überall zwischen den Geschwulstzellen sieht man Gliafasern, doch wechselt der Gehalt des Gewebes an solchen, denn an einigen Stellen treten sie ganz zurück, hier überwiegen die Zellen. Auch in diesen zeldichten Abschnitten sind die Kerne nicht allzu unterschiedlich, es kommen zwar mehrkernige Zellen vor, Riesenzellen und überhaupt ausgesprochen bizarre Zellformen werden nicht beobachtet. Im Inneren der Geschwulst finden sich zwei verschiedene Nekrosenformen nebeneinander. Während wir in den zeldichten Abschnitten die typischen zungenförmigen Nekrosen finden, die von Fettkörnchenzellen umsäumt sind, und an deren Rande die Geschwulstzellen Palisadenstellung einnehmen, während die ihr Inneres bildende gestaltlose Masse von feinen und grobtropfigen Fett- und Chromatinbröckchen durchsetzt ist, finden sich andere Stellen, wo nur noch ein kernloser Gliafaserfilz erhalten ist. Dieser Filz hat durch kleine, in ihm entstehende Höhlen ein schwammartiges Aussehen erhalten: die Gliafasern gehen zugrunde, sie sind zum großen Teil gequollen und manche bröckelig zerfallen. Die Gefäße der Geschwulst zeigen teils progressive, teils regressive Veränderungen. In der Ausbreitzungszone finden wir Gefäßknäuelbildung. Nur in einigen Gefäßen schwache Infiltration von Lymphocyten. Auffallend ist, daß die Nekrosen in vielen Fällen

nicht gefäßabhängig entstanden zu sein scheinen. Während man in ihrer unmittelbaren Nähe oft guterhaltene Gefäße trifft, sieht man häufig in der Umgebung stark veränderter Gefäße keinerlei Anzeichen einer beginnenden Nekrose.

Eine Abgrenzung des Tumors gegen das gesunde Gewebe ist nicht möglich, der Übergang vollzieht sich ganz allmählich und unmerkbar. Auch in weiterer Entfernung von der eigentlichen Geschwulst findet man z. B. in der Rinde neben ausgesprochen progressiv veränderten Makrogliazellen plötzlich einige Zellen mit derartig grotesken Kernen, daß man sie nur als Tumorzellen ansprechen kann (Abb. 31). Auch in diesem Falle wieder sieht man einzelne Tumorzellen zwischen

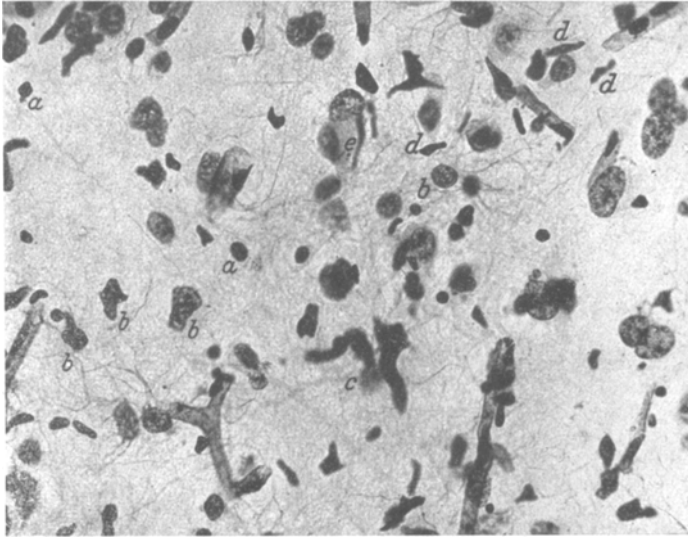


Abb. 31 (854). Aus der Ausbreitzungszone des Tumors in die Rinde. Zwischen Ganglienzellen (e), progressiv veränderten Makroglia- (b), Oligo- (a) und Mikroglia- (d) Tumorzellkernen (c). (Holzers Gliafasermethode.) 380 ×.

unveränderten normalen Gewebsbestandteilen. Auf Frontalschnitten, die vor dem Tumor angelegt sind, sieht man eine diffuse Sklerose des gesamten Marks beider Hemisphären. Auch die Randglione ist ausgeprägt, sehr stark ist das Subependym verfasert. Die Glione des Marks ist in beiden Hemisphären nicht ganz übereinstimmend. Während man in der Tumorehemisphäre mehr Faserspinnen sieht, besteht die Sklerose der anderen Hemisphäre überwiegend aus zarteren Gliafasern, die in keinem Zusammenhang mit Faserspinnen stehen. Besonders ausgeprägt ist die Glione im Balken und im Fornix; im Balken finden sich in fast regelmäßigen Abständen Faserspinnen, deren Kerne langgestreckt sind und die in ihren äußeren Formen an Stäbchenzellkerne erinnern, aber das Chromatingerüst von Makroglia- und Tumorzellkernen aufweisen und ebenso wie diese ein oder zwei Kernkörperchen besitzen.

*Histologische Diagnose:* Astrocytom.

*Zusammenfassung.* Geschwulst von mittlerer Zelldichte, überwiegend aus faserbildenden Astrocyten aufgebaut. Nekrosen verschiedener Art im Innern. Gefäßknäuelbildung am Rande der Geschwulst. Allmählicher Übergang ins normale Gewebe. Ausgedehnte Glione des gesamten Hemisphärenmarks.

### Ergebnis.

Als erstes Ergebnis unserer Untersuchungen gewinnen wir die Überzeugung, daß wir zwischen dem Wachstum und der Ausbreitung der Gliome unterscheiden müssen. Das eigentliche Wachstum der Tumoren, worunter wir die Volumenzunahme verstehen wollen, erfolgt dadurch, daß sich die Tumorzellen unaufhörlich teilen, und daß die Geschwulst zunehmend zellreicher und zellichter wird. Dieses Wachstum vollzieht

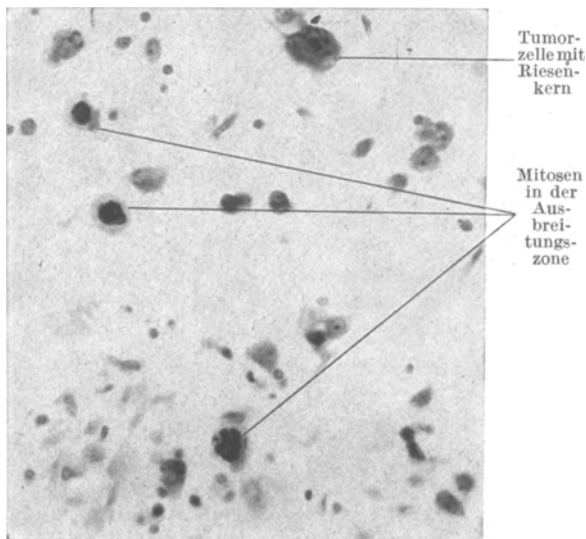


Abb. 32 (706). Mitosen und Riesenzelle in der Ausbreitungszone des Tumors (Rinde). (H.E., Cell.) 250 ×.

sich bei den Gliomen also auf die gleiche Weise wie bei den anderen Geschwülsten auch. Von dem Tempo und dem Umfang dieses Vorgangs hängen bei den Hirntumoren, deren Volumenzunahme enge Grenzen gesetzt sind, weil sie innerhalb der unnachgiebigen Schädelkapsel zu wachsen gezwungen sind, zum großen Teil die sog. Allgemeinerscheinungen, vor allem der Hirndruck ab. Die Zellvermehrung erfolgt in erster Linie mitten in der eigentlichen Geschwulst, soweit sie noch nicht in Zerfall begriffen ist. Hier sehen wir die meisten Bilder, die für eine amitotische Teilung der Geschwulstzellen sprechen, hier befinden sich auch meist zahlreichere Mitosen.

Ein anderer Vorgang ist dagegen die Ausbreitung der Gliome innerhalb des Hirngewebes. Sie ist für die Gliome der Makrogliareihe, um einen von *Benedek* und *Juba* geprägten Ausdruck zu gebrauchen, geradezu kennzeichnend. Wir wollen diese Ausbreitungsart, die sich von der anderer Geschwülste unterscheidet, die „*anregende Ausbreitung*“ nennen. Wir führen diese Bezeichnung deswegen ein, um die alte Bezeichnung

„infizierendes“ Wachstum zu vermeiden. Bei dem Wort „infizierend“ wird unwillkürlich die Vorstellung von einem Erreger erweckt, was aber im Interesse reinlicher Begriffsbildung vermieden werden soll.

Die anregende Ausbreitung führt zunächst nicht zu einer Vermehrung der Zellzahl, also einer Volumenzunahme, sondern nur zu einer Umwandlung von Gliazellen in Tumorzellen. Aus diesem Grund müssen wir sie begrifflich scharf von dem Wachstum unterscheiden, wenn auch in Wirklichkeit ein allmählicher, fließender Übergang zwischen beiden Vorgängen besteht. Die in eine Tumorzelle umgewandelte Gliazelle beginnt sich zu teilen und sich zu vermehren. Daß sie das tut, gerade darin sehen wir einen Ausdruck dafür, daß sie sich blastomatös umwandelt, denn die Tendenz zur Vermehrung ist ein wichtiges Kennzeichen der Tumorzellen. Damit geht aber auch das Stadium der Ausbreitung in das des Wachstums über.

Das histologische Bild der anregenden Ausbreitung ist dasselbe, das von den Autoren als „infiltrierendes Wachstum“ geschildert wird. Es ist dadurch gekennzeichnet, daß die Zelldichte in den Randpartien des Tumors, die wir als die *Ausbreitzungszone* bezeichnen, allmählich abnimmt, daß der Tumor ohne scharfe Begrenzung allmählich in das normale Gewebe übergeht. Je weiter man sich vom kompakten Tumoranteil entfernt, je spärlicher werden die Tumorzellen, die inmitten normaler oder reaktiv veränderter Gewebsbestandteile liegen (Abb. 3, 5, 6, 7, 9, 10, 12, 14, 15, 18, 19, 22, 24, 26, 28, 29, 31, 32).

Die Tumorzellen liegen in dieser Zone in allmählich wachsenden Abständen; zuweilen trifft man auch Grüppchen von 2 bis 3 eng beieinanderliegenden Kernen an, von denen man annehmen kann, sie seien durch Teilung aus einer Zelle entstanden (Abb. 6). Auch in dieser Zone findet man hier und da Mitosen, als sicheres Zeichen, daß eine Zellvermehrung auch hier stattfindet (Abb. 7, 12). Diese einzelnen Tumorzellen bilden gewissermaßen neue Proliferationszentren, sie bilden immer weitere Tumorzellen und tragen so zur Volumenzunahme und zum allmählichen Aufgehen der Ausbreitzungszone in den eigentlichen Tumor bei. *Andererseits üben sie wiederum auf ihre Nachbarschaft anscheinend einen Anreiz zum blastomatösen Wachstum aus, verwandeln allmählich die ortsansässigen Gliazellen in Tumorzellen und breiten so den Bereich des Tumor in weitere Hirngebiete aus.* Allerdings scheinen nicht alle Gliazellen in der Umgebung eines Glioms nun blastomatös zu entarten. Es hat den Anschein, daß nur einzelne Gliazellen auf den von der Geschwulst ausgehenden Reiz zu wuchern beginnen, während andere regressive Umwandlungen erleiden und schließlich zu Grunde gehen. Man braucht bei dieser Beobachtung nicht unbedingt daran zu denken, daß es sich bei den zu blastomatöser Umwandlung fähigen Gliazellen um irgendwie in ihrer Entwicklung gestörte oder um „agenetische“ Zellen im Sinne *Lenhosseks* handelt. Finden wir doch auch bei anderen Prozessen im

Zentralnervensystem, z. B. am Rande von Erweichungen, neben progressiv, regressiv veränderte Gliazellen und auch solche, die anscheinend überhaupt nicht auf morphologisch faßbare Weise reagieren. Worauf diese Tatsache beruht, ist nicht zu sagen, es könnte aber mit der augenblicklichen Stoffwechsellage der einzelnen Gliazellen zusammenhängen.

Es ist dies natürlich nur eine Vermutung, die Erwähnung einer Möglichkeit, wodurch das wichtige, hier angeschnittene Problem keineswegs gelöst wird. Wir beabsichtigen aber in dieser Arbeit nicht auf die bedeutsame Frage einzugehen, wie es dazu kommt, daß nur einzelne und nicht alle Gliazellen auf den anzunehmenden, vom Tumor ausgehenden Reiz hin blastomatös zu wuchern beginnen. Wir wollen uns hier auf das histologisch Sichtbare und Faßbare beschränken. Wir wollen aber andeuten, daß mit dieser Frage unter anderem zwei Probleme eng verknüpft sind. Nämlich 1. die Erklärung der Tatsache, daß bei aller Mannigfaltigkeit der in den Gliomen vorkommenden Zelltypen doch in manchen Geschwülsten eine Zellart überwiegt, wie z. B. die Makroglia in den Astrocytomen, 2. die Frage des diffusen Glioms.

Bei der Besprechung eines Falles von diffusem Gliom sind wir in einer früheren Arbeit zu dem Schluß gekommen, daß die Annahme eines von einem Primärtumor ausgehenden Reizes nicht genüge, um die Umwandlung einzelner Gliazellen in Tumorzellen inmitten anderer unveränderter Gliazellen zu erklären, daß vielmehr noch eine besondere Eigenschaft dieser sich umwandelnden Zellen angenommen werden müsse. Diese Annahme erschien uns auch deswegen notwendig, weil die tumoröse Umwandlung sich nicht nur auf die unmittelbare Nähe eines Tumorknotens beschränkte, sondern im ganzen Gehirn zu beobachten war. Da bei dem gewöhnlichen, umschriebenen Gliom die Umwandlung nur in allernächster Nähe eines Tumors erfolgt, ist die Annahme einer besonderen, dauernden Eigenschaft der zu blastomatösen Entartung kommenden Zellen nicht notwendig. Theoretisch müssen wir ja auch annehmen, daß die Gliome solange weiterwüchsen, bis sie schließlich das ganze Gehirn durchsetzten, wenn der Gliomträger nicht vorher stirbe. Das heißt aber, daß praktisch die überwiegende Mehrzahl der Gliazellen der allmählichen Umwandlung in Tumorzellen fähig ist. Wir haben aber nach den histologischen Befunden bei den gewöhnlichen Gliomen gar keinen Grund zu der Meinung, alle Gliazellen seien von vornherein abartig.

In der erwähnten Arbeit über das diffuse Gliom haben wir als Argument für die angenommene, besondere Eigenschaft der sich in Tumorzellen umwandelnden Gliazellen, nämlich ihre verhältnismäßige Primitivität, angeführt, daß sie anscheinend nicht in der Lage seien, Gliafasern zu bilden. Die Fähigkeit zur Gliafaserproduktion sei eine Eigenschaft der ausgereiften Gliazelle, der wir allerdings das Vermögen der blastomatösen Wucherung nicht grundsätzlich abstreiten wollten. In



unserem Falle 847 können wir die Umwandlung sicher ausgereifter Gliazellen, nämlich von Faserastrocyten in Tumorzellen, beobachten. Auf einem nach *Holzers* Gliafasermethode gefärbten Frontalschnitt durch die Tumorchemisphäre sehen wir im geschwollenen Mark oberhalb des Tumorknotens Faserspinnen liegen, deren Kern eine längliche Form angenommen hat, die von der sonst bei Faserastrocyten gewohnten beträchtlich abweicht, aber große Ähnlichkeit, man kann sagen Übereinstimmung, mit Kernen aufweist, die den gliafaserarmen, zellreichsten Teil des Tumorknotens aufbauen (Abb. 33).

Wir sehen auf diesem Präparat ferner Zellen mit zwei Kernen, die nur noch mit einem ganz dünnen Strang aneinanderhängen, ein Bild, das nur als Endstadium einer amitotischen Teilung angesehen werden kann. *Man kann diese Bilder nach unserer Meinung nur so deuten, daß auf einen vom Tumor ausgehenden Reiz hin auch die vollkommen ausgereiften Gliazellen sich zu teilen beginnen, und daß ihre Kerne sich in Formen umwandeln, wie wir sie nur bei Tumorzellkernen oder den embryonalen Vorstufen der Glia (Spongioblasten) zu sehen gewohnt sind.* Ohne aus diesem Ergebnis voreilige Schlüsse ziehen zu wollen, scheint uns aber doch daraus

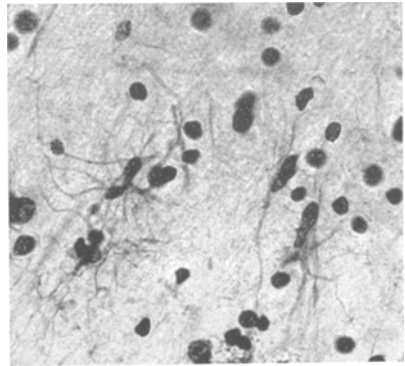


Abb. 33 (847). Aus dem Mark der Tumorchemisphäre oberhalb des Tumors. Der Kern einiger Faserspinnen hat eine längliche Form angenommen und erinnert lebhaft an die Kerne der Zellen, die den zellreichsten Teil des Tumors bilden. (*Holzers* Gliafasermethode). 380 x.

hervorzugehen, daß man vorsichtig sein muß, aus der morphologischen Ähnlichkeit auf eine Wesensgleichheit der Zellen zu schließen. Wenn im Tumor spongioblastenähnliche Kerne und Zellen gefunden werden, brauchen sie nicht von in der Entwicklung zurückgebliebenen Spongioblasten abzustammen. Wir sehen, daß sich ganz ähnliche Zellformen auch aus gereiften Zellen entwickeln können.

Zu unserer Deutung der histologischen Befunde in der Grenzzone der Gliome und zu der Aufstellung des neuen Begriffes der anregenden Ausbreitung glauben wir uns berechtigt, wenn wir die Rolle, die das *Gliasyncytium* für die Ausbreitung der Tumoren spielt, in richtiger Weise berücksichtigen. Wir glauben in unseren Befundbeschreibungen und Abbildungen hinreichend deutlich gemacht zu haben, was der wesentliche Punkt unserer Darstellung ist, nämlich der Umstand, daß die blastomatös veränderten Zellen in der Ausbreitungszone der Gliome innerhalb des *Gliasyncytiums* liegen. Und zwar liegen sie hierin nicht als Fremdkörper, nicht auf die Art wie die Ganglienzellen im *Gliasyncytium* liegen, die gegen dasselbe durch eine Grenzmembrane abgeschlossen

sind, wie das *Arnold* in seiner kürzlich erschienenen Arbeit dargelegt hat, sondern sie liegen im Syncytium als dazugehöriger Bestandteil desselben, derart, daß die Fortsätze ihrer Zelleiber gleich denen normaler Gliazellen kontinuierlich in das Syncytium übergehen. *Daraus folgt nun, daß diese Blastomzellen nicht in das sie beherbergende Gewebe eingewandert sein können, daß sie vielmehr als ursprüngliche Bestandteile des Gewebes angesehen werden müssen, die sich unter einem vom Tumor ausgehenden Reiz in Tumorzellen allmählich umwandeln.* Unter dieser Annahme versteht sich auch die Anordnung der Tumorzellen in der Tumorausbreitungszone besser, als wenn man annimmt, die Tumorzellen infiltrierten das Gewebe. Es ist doch unter der letzten Voraussetzung nicht leicht, die immer dünner werdende Streuung der Geschwulstzellen zu verstehen. Es ist nicht einzusehen, wie es kommen sollte, daß sich die einzelnen infiltrierenden Zellelemente in immer größer werdenden Abständen voneinander im Gewebe festsetzen. Es läge näher, zu erwarten, daß sich bestimmte bevorzugte Straßen und Ausbreitungswege hervorheben, was aber tatsächlich nicht der Fall ist. Anders bei der Annahme einer allmählichen Umwandlung unter einem peripherwärts fortschreitenden Reiz, auf den nur bestimmte Zellen anzusprechen infolge ihres augenblicklichen Zustandes bereit sind. *Das Hauptargument dafür, daß die Tumorzellen aus ortsständigen Gliazellen entstehen, sehen wir aber darin, daß sie in einem unzerstörten Syncytium liegen.* Wie wir weiter oben schon kurz angedeutet haben, ist es schon mit der von vielen Autoren, vor allem der spanischen Schule, vertretenden Auffassung des Nervengewebes als eines Geflechts der Gliazellen bzw. ihrer Fortsätze, die eng ineinander verschlungen und vielleicht auch miteinander verklebt sind, kaum vereinbar anzunehmen, daß sich die Geschwulstzellen einen Weg durch dieses Geflecht bahnen können und vor allem, daß das durchwanderte Nervengewebe dadurch nicht geschädigt sein soll. Mit der Auffassung des Nervengewebes als eines Glia-syncytiums, wie es von *Held* beschrieben worden ist, in das die Ganglienzellen eingelagert sind, und in dessen Balken die Dendriten, Achsenzyylinder mit ihren Markscheiden und die Gliafasern verlaufen, ist eine solche Annahme überhaupt nicht vereinbar. *Holzer* hat in seiner Syncytiumarbeit gezeigt, und *Arnold* hat es neuerdings bestätigt, daß das Glia-syncytium nicht aus Bälkchen mit durchgehenden Spalten besteht, sondern aus einem Wabenwerk, in dem die einzelnen Kammern durch Wände voneinander geschieden sind. Es ist also für Geschwulstzellen ganz unmöglich, das Syncytium zu durchwandern, ohne es gleichzeitig zu zerstören. Wir haben aber an unseren Fällen zeigen können, daß in der Ausbreitungszone der Tumoren das Syncytium erhalten ist. Auch in den Fällen, bei denen infolge der Launenhaftigkeit der Methode die Darstellung des Syncytiums nicht gelingt, kann man auf seine Unversehrtheit schließen, wenn man unveränderte Nervenzellen, Achsenzyylinder, Markscheiden

und normale Gliazellen in Tumoren antrifft, wie das tatsächlich der Fall zu sein pflegt. Denn dem Syncytium kommt eine hervorragende Bedeutung für die Aufrechterhaltung und Vermittlung des Stoffwechsels im Nervengewebe zu. Ist es zerstört, gehen auch die in ihm eingelagerten Bestandteile des nervösen Parenchyms im engeren, eigentlichen Sinne zu Grunde. Man hat also sicher das Recht, aus dem Vorhandensein und dem Unversehrtsein der oben erwähnten nervösen Elemente auf die Intaktheit des Syncytiums zurückzuschließen.

Auch früher haben schon andere Autoren über den Zusammenhang zwischen dem Gliasyncytium und den Gliomen ihre Ansichten geäußert. *Stumpff* war der Ansicht, daß die Gliomzellen das Protoplasmanetz des Syncytiums zu ihrem Vordringen benutzen. Er faßte also anscheinend das Syncytium als eine Art Zwischenzellsubstanz auf, denn sonst ist seine Ansicht, daß Zellen es durchwandern sollen, ohne es zu zerstören, nicht recht verständlich.

*Ranke* schreibt in dem schon erwähnten Beitrag „Histologisches zur Gliomfrage“, daß man als gliomatöse Massen abnorm große, sehr chromatinreiche Kerne und zahlreiche amitotische und mitotische Bilder innerhalb eines leicht darstellbaren protoplasmatischen Syncytium finde. In diesem Syncytium fand er noch eine besondere, protoplasmatische Substanz, die an im fetalen Gehirn vorkommende Strukturen erinnere, das Sponglioplasma, das die syncytialen Bälkchen umspinne. Das Gliommaterial wachse nun in die reaktiv gewucherte Umgebung ein. Die reaktive Wucherung sei von der Gliomentwicklung ausgelöst, führe aber nicht zur Bildung neuer Gliomzellen. Selten geschehe dies Hineinwachsen in Form der konzentrischen Verdrängung. Wo dies aber geschehe, blieben die Gliomzellen in ihrem syncytialen Verband. Meist erfolge das Gliomwachstum aber infiltrierend. Auch dabei blieben manche Gliomzellen in ihrem syncytialen Verband, und es habe den Anschein, daß sie auf dem Wege der präexistenten, syncytialen Protoplasma-bälkchen vorflössen. Der häufigere Modus sei aber, daß sich die Gliomzellen aus ihren syncytialen Verbindungen lösten und frei in die Umgebung wanderten.

*O. Lothmar* fand nur in einem ihrer Fälle, in dem „Amöboidzellengliom“, wie sie es bezeichnete, ein Syncytium ausgebildet. Sie glaubte aus ihren Beobachtungen den Schluß ziehen zu können, daß die Gliomzellen in überwiegender Mehrzahl die Tendenz hätten, sich von der heute angenommenen, normalerweise vorhandenen, syncytialen Struktur der Glia zu emanzipieren und als freie Zellindividuen zu wuchern. Auf den Zusammenhang des Syncytiums in ihrem Amöboidgliom mit dem normalen Syncytium geht sie nicht ein.

Auch *Reynolds* und *Slater* sahen in ihren Gliomen ein Syncytium. Sie sind allerdings der Ansicht, daß nur der neugebildete Teil des Glioms, dessen Zellen als Prototyp die Zellen des sich bildenden Neuralrohrs

hätten, ein solches bilde. Sie vertraten die Meinung, daß die ausreifenden Geschwulstzellen, daß die Astrocyten allgemein, sich aus dem Syncytium lösten, daß das Gliasyncytium also nur eine embryonale Bildung sei. Sie erwähnen noch, daß bei syncytial wachsenden Geschwülsten die Ausdehnung größtenteils durch eine Vermehrung der ausgesonderten Zellen zustande komme. Bei ihren Ergebnissen ist zu berücksichtigen, daß sie ihre Schlüsse auf das Vorliegen eines Syncytiums aus mit *Cajals* Goldsublimatmethode behandelten Schnitten zogen, also eine Methode anwandten, die zur Darstellung und Beurteilung des Syncytium nicht geeignet ist.

*Lazarew* untersuchte die Frage, ob das Gliagewebe ein Syncytium oder ein Komplex von Zellindividuen sei. Er benutzte zu seinen Untersuchungen pathologisches Material, u. a. auch Gliomfälle. Er kam zu dem Schluß, daß in pathologischen Fällen das Vorhandensein eines Gliasyncytiums keinem Zweifel unterliegen könne. Er konnte es bei jedem Gliomfall nachweisen, wenn auch nur an manchen Stellen. Innerhalb des Syncytiums schrieb er den Kernen der Gliomzellen eine gewisse Eigenbeweglichkeit zu, während er sonst eine Beweglichkeit der Gliazellen ablehnte, da eine solche Annahme mit der Auffassung eines Syncytiums nicht vereinbar sei. Auch *Singer* und *Seiler* sind Anhänger der Auffassung vom syncytialen Bau der Gliome.

Die erwähnten Autoren, außer *Stumpff*, der einen allmählichen Übergang zwischen dem Tumorsyncytium und dem normalen Gliasyncytium sah, gehen aber nicht auf die für unser Problem entscheidende Frage ein, ob das Gliomsyncytium nur ein verändertes, präexistentes Gliasyncytium ist, das in der Ausbreitzungszone der Gliome unmerklich in das allgemeine Syncytium übergeht, eine Auffassung, die wir nach unseren Präparaten gewonnen haben.

*Hortega* schließt sich der *Helds*chen Lehre von einem kontinuierlichen normalen Gliaretikulum nicht an und vertritt hinsichtlich der Gliome die Meinung, daß diese Tumoren immer aus individuellen Elementen mit mehr oder weniger zahlreichen und verzweigten Ausläufern bestehen, die weder anastomosieren noch Netze bilden. Plasmoidale Massen und echte protoplasmatische Syncytien existierten nicht, nur ein netzartiges Aussehen, das um so deutlicher hervortrete, je schlechter die Technik sei. Junge Zellen mit spärlichem, weichem und zartem Plasma gäben leicht das Aussehen eines diffusen Syncytiums, ähnlich wie vollentwickelte Astrocyten, die durch ihre Ausläufer miteinander verflochten seien.

*Bailey* und *Cushing* lehnen die Lehre von dem syncytialen Zusammenhang der Glia, ohne eine nähere Begründung zu geben, ab.

Auch aus den nach *Herzheimer* gefärbten Schnitten aus der Übergangszone der Tumoren in das gesunde Gewebe geht hervor, daß die Grundsubstanz, also das Gliasyncytium, nicht zerstört ist. Denn wir

finden Fett sowohl in Fettkörnchenzellen, wie frei im Gewebe als kleintropfige Einlagerungen in die Grundmasse nur im Inneren einer Geschwulst. Selbstverständlich kann man auch hier und da einmal in der Übergangszone eine Geschwulstzelle oder auch eine degenerierende Gliazelle finden, in deren Leib feinstes, tröpfchenförmiges Fett nachweisbar ist. Doch größere Ansammlungen von fetthaltigen Zellen finden sich nur am Rande von Nekrosen, die ausnahmslos in den zentralen Tumorabschnitten gefunden werden. Hier spielt dann auch das Bindegewebe eine überragende Rolle, indem die Nekrosen durch von den Gefäßen ausgehendes Bindegewebe organisiert werden. Es finden sich dann Stellen, an denen nur noch Bindegewebe und vereinzelte Tumorzellen in unmittelbarer Gefäßnähe vorhanden sind oder in einem Netz von Bindegewebsfibrillen liegend. Hier ist das Syncytium ganz sicher zugrunde gegangen. Wir finden an diesen Stellen deshalb auch keine eigentlich nervösen Elemente mehr. Dagegen spielt das Bindegewebe in der Ausbreitungszone eines Glioms nur eine geringe Rolle. Zwar finden wir hier auch bei bestimmten Gliomformen, besonders beim Glioblastoma multiforme, insofern eine starke Beteiligung desselben, als sich in der Randzone Gefäßneubildungen, Schlingen und glomerulusartige Knäuel entwickeln. Die Grenze zwischen Bindegewebe und Glia, die durch die *Membrana limitans gliae* gegeben ist, bleibt aber erhalten.

Über die *Bedeutung der Gefäßwucherungen* in der Tumorrandozone sind sich die Autoren nicht einig. Die meisten halten sie wohl für reaktiv bedingt, andere sehen darin eine Beteiligung der mesodermalen Hirnbestandteile am blastomatösen Wachstum. *Scherer* hat derartige Gliome als angioplastische bezeichnet und ihnen eine Sonderstellung eingeräumt. *Spatz* begründet mit derartigen Befunden seine Auffassung eines gleichzeitigen, auf den gleichen Ursprung zurückgehenden, tumorösen Wachstums des Bindegewebes und der Glia, weswegen er für diese Geschwülste den alten Namen Gliosarkom vorschlägt. Ich möchte vor allem in der von *Hasenjäger* hervorgehobenen Tatsache, daß derartige Gefäßknäuelbildung auch schon bei kleinsten, auf dem Wege des inneren Liquors entstandenen, metastatischen Tumorknötchen vorkommen (s. Fall 827), den Beweis dafür erblicken, daß derselbe Reiz, der die Gliazellen zum Tumorwachstum anreizt, auch das Bindegewebe zur Wucherung veranlaßt. Daß es sich nicht um einen Reiz handelt, der von zugrundeggehendem Nervengewebe ausgehend das Bindegewebe ähnlich wie am Rande von Erweichungen zum reparatorischen Wachstum anregt, geht erstens aus der sonst nicht beobachteten Form der Gefäßwucherung hervor, die schon dafür spricht, daß es sich hier um einen spezifischen Vorgang handelt und zweitens aus dem Umstande, daß in den Randzonen der Gliome, wo wir diese Gefäßbildung antreffen, von einem Untergang des Grundgewebes, wie wir oben ausführten, nicht die Rede sein kann.

Die Frage der Gefäßwucherung bringt uns aber auf das *Problem des reaktiven Wachstums* überhaupt. Viele Autoren bezeichnen alle Veränderungen der Glia in der von uns als Ausbreitzungszone bezeichneten Übergangszone zwischen Tumor und normalem Gewebe als reaktiv. Sie verbinden damit die Vorstellung, daß es sich zwar bei allen an der Glia sich abspielenden Vorgängen um durch den Tumor ausgelöste handelt, daß sie aber mit dem Tumorstadium als solchem nichts zu tun haben. Es handle sich vielmehr entweder um Degenerationserscheinungen durch den vom Tumor ausgehenden Druck oder das begleitende Ödem, oder um progressive Veränderungen, die als Abwehr und Schutzmaßnahmen der Glia gegenüber der Geschwulst gedeutet werden. *Benedek* und *Juba* sprechen z. B. davon, daß in der Umgebung des Tumors die Ganglienzellen zwischen zahlreichen, perineuralen Satellitenelementen eingebettet seien, welche nicht unbedingt neoplastischer Natur sein müßten, sondern einer auf den Tumor erfolgten Reaktion entsprächen, wie sie sie auch in der marginalen Geschwulstzone und im Tumor selbst angetroffen hätten. Die Ausbildung dieser Proliferationszone sei nach *Hosoi* von einer glialen Prädisposition abhängig. *Hortega* spreche von „Gliosis perineoplastica“. Streng zu trennen hiervon sei das Wachstum der Gliome, das nur durch Teilung der in das Gewebe eingewanderten Gliomzellen erfolge. Andere Autoren, wie z. B. *Casper*, rechnen die Ausdehnungszone der Gliome in ihrem ganzen Umfang zum Tumor und kommen dadurch zu dem Ergebnis, daß es überhaupt keine nennenswerte Reaktion der Glia auf einen Tumor gäbe. Sie verwischen dadurch den Unterschied, der zwischen dem Verhalten der Glia den Gliomen und den Metastasen der Körpercarcinome gegenüber besteht. Während tatsächlich gegenüber den Ca-Metastasen die Glia sich passiv verhält, und wir nur Zeichen der Gewebsschädigung und des Gewebsuntergangs sehen, finden wir gegenüber den Gliomen der Makrogliareihe eine kräftige Reaktion der Glia. Es wird weiter immer auf die Schwierigkeit hingewiesen, die darin besteht, Tumorzellen von reaktiv veränderten Gliazellen zu unterscheiden. *Reynolds* und *Slater* sprechen z. B. davon, daß nicht blastomatöse Astrocyten in der Umgebung der Tumoren stärkere Abweichungen vom normalen Bau zeigen können als Tumorzellen. Bei dieser Auffassung wird uns nicht recht verständlich, nach welchen Gesichtspunkten *Reynolds* und *Slater* die Unterscheidung zwischen reaktiv veränderten und Tumorzellen treffen. Eine Unterscheidung wäre nach unserer Ansicht, nur dann möglich, wenn die Gliomzellen des Einzelfalles einheitlich gebaut wären, also nach ihrem Typus ohne weiteres von den anderen, auch den reaktiv stark veränderten Gliazellen abzugrenzen wären. Diese Möglichkeit besteht vielleicht bei den ganz primitiven Gliomen, etwa dem Neuroepitheliom. Die Gliome der Makrogliareihe zeichnen sich aber durch eine große Mannigfaltigkeit der Kerne und Zelltypen aus, so daß es uns nicht

berechtigt erscheint, in der Randzone z. B. eines Astrocytoms auftretende, stark vom normalen Bau abweichende Astrocyten ohne weiteres als nicht blastomatös zu bezeichnen.

Nehmen wir als Beispiel den Fall 839 (Abb. 27 und 29). Wir finden hier dieselben Astrocyten mit geschwellenem Leib, die die Hauptmasse der Geschwulst ausmachen, verstreut in der Ausbreitungszone. Sie liegen nachweisbar im allgemeinen Gliasyncytium, können also nicht eingewandert sein. Sollen sie aber auf einmal als bloß reaktiv veränderte Gliazellen, nicht als Tumorzellen betrachtet werden? Ein zwingender Grund zu dieser Annahme liegt unserer Ansicht nach nicht vor. Grundsätzlich wollten wir zu dieser Frage sagen, daß wir an die Möglichkeit glauben, in vielen Fällen von bestimmten Zellen zu sagen, daß sie Tumorzellen seien. Es handelt sich dabei entweder um Zellen, die nach Größe, Form und Struktur ihrer Kerne oder Zelleiber derart von der Norm abweichen, daß sie auch bei sonstigen proliferativen Prozessen im Zentralnervensystem nicht gefunden zu werden pflegen, oder um solche, die mit den den Tumor zusammensetzenden Elementen in ihren Merkmalen übereinstimmen. Andererseits muß es, wenn unsere Ansicht von der Entstehung der Tumorzellen aus ortsständiger Glia richtig ist, viele fließende Übergänge von normaler Glia zu Gliomzellen geben, bei denen man nicht mit genügender Sicherheit sagen kann, ob sie reaktiv verändert oder blastomatös entartet sind. *Nach unserer Ansicht erfolgt ja die Ausbreitung der Gliome durch eine Reaktion der präexistierenden Glia auf einen vom Tumor ausgehenden Reiz. In diesem Sinne ist jede Veränderung in der Ausbreitungszone, auch die Umwandlung der Gliazellen in Tumorzellen, eine Reaktion. Man ist also eigentlich gar nicht berechtigt, in der Ausbreitungszone einen Unterschied zwischen reaktiv veränderten und Tumorzellen zu machen.* Auch die Tumorzellen sind reaktiv veränderte Gliazellen. Wir vermuten, daß es sich bei der Umwandlung in Gliomzellen um eine spezifische Reaktion handelt, die auf einen spezifischen Reiz hin erfolgt, über dessen Art wir uns allerdings noch keinerlei Vorstellungen machen können. *Wir stellen also neben die bisher bekannten Reaktionsformen der Glia, neben die progressiven und regressiven Veränderungen, als dritte Gruppe die blastomatöse Reaktion.*

Doch hat aus einem anderen Grunde die Unterscheidung zwischen im alten Sinne reaktiv veränderten und in blastomatöser Umwandlung begriffenen Zellen doch noch eine Berechtigung. Anscheinend verfallen in der Ausbreitungszone der Gliome nicht alle Gliazellen der blastomatösen Umwandlung. Ein Teil verändert sich regressiv und geht wahrscheinlich zugrunde, andere machen eine leichte progressive Veränderung durch, bilden sich aber nicht zu Tumorzellen um. Im Beginn der Veränderungen ist im Einzelfall nun nicht immer möglich, zu erkennen, wohin der Weg geht. Es gibt kein kennzeichnendes Merkmal, das die werdende Tumorzelle in den ersten Stadien von andersartig-reaktiv

veränderten Gliazellen sicher unterscheiden läßt. Erst von einem bestimmten Zeitpunkt an sind die Veränderungen so deutlich, daß man sicher sagen kann, eine bestimmte Zelle sei eine Gliomezelle. *Die Tumorzelle ist also das Endstadium einer Reaktion, deren Anfänge sich nicht von anderen Reaktionen abtrennen lassen.* Wir können uns also weder den Autoren anschließen, die die Übergangs- oder Randzone der Gliome ganz zu der Geschwulst rechnen, denn tatsächlich kommen in ihr auch Reaktionen nicht tumoröser Art vor, noch können wir denen folgen, die alle Veränderungen dieser Zone als reaktiv aber nicht blastomatös ansehen. Wir glauben, gezeigt zu haben, daß der Versuch dieser Zone entweder der Geschwulst oder der präexistierenden Glia zuzuordnen, nicht durchführbar ist, daß vielmehr hier eine Durchmischung beider Elemente stattfindet, die eine sichere Unterscheidung im Einzelfall nicht mehr erlaubt, aber sie im Grunde auch überflüssig macht.

Selbstverständlich ist die Ausbreitung der Gliome in den Meningen eine andere. Wenn ein Gliom die Hirnoberfläche erreicht, so macht die weitere Ausbreitung zuerst Halt: es kommt nur noch zur Vermehrung der Tumorzellen. Geht dann infolge des Überhandnehmens der Tumorzellen das Grundgewebe zugrunde, so fällt auch die Limitansgliae pialis. Es kommt jetzt, da zugleich mit dem Zugrundegehen des Grundgewebes der Tumor lockerer wird und zum Zerfall neigt, zum Abstoßen von Zellverbänden, zum Einwachsen des Glioms in die weichen Hirnhäute. Dieses Wachsen erfolgt nun im Zellverband, in dem sich Zelle um Zelle vorschiebt. Man sieht hier nirgends das charakteristische Bild der Streuung der Tumorzellen. Nach dem gleichen Prinzip wachsen in die weichen Hirnhäute implantierte Liquormetastasen.

Bei einer derartigen Auffassung von der Ausbreitungsweise der Gliome erhebt sich nun aber die Frage, wie sie sich mit der Vorstellung von dem endgültigen Bau derselben verträgt. Bekanntlich macht die Einteilung und Klassifizierung der Gliome große Schwierigkeiten. Die weitverbreiteste Einteilung ist wohl die von *Bailey* und *Cushing* gegebene, die auf einer Ähnlichkeit gewisser Gliomzelltypen mit den Entwicklungsstadien der Glia beruht. Alle Versuche, die verschiedenen Gliome nun im einzelnen nach diesem oder auch nach einem anderen, etwa nach dem *Hortegaschen* Schema einzuordnen, stoßen auf die große Schwierigkeit der Mannigfaltigkeit der Zelltypen in den einzelnen Gliomen. Man hat deswegen auch darauf verzichtet, zu sagen, das Astrocytom z. B. sei aus Astrocyten aufgebaut, man begründet die Namengebung vielmehr damit, daß die Astrocyten oder astrocytenähnliche Zellen in dem bestimmten Tumor überwiegen. *Zülch* geht in seiner Arbeit über das Oligodendrogliom sogar noch einen Schritt weiter und rechnet auch solche Tumoren zu den Oligodendrogliomen, die bei sonst mannigfaltigem Gewebsaufbau aus verschiedenartigsten Zellen, an einer oder mehreren Stellen typisches Oligodendrogliomgewebe zeigen.



In einer groß angelegten Arbeit über die Gewebsstruktur der Gliome haben *Benedek* und *Juba* auf die Schwierigkeiten hingewiesen, die aus der Einteilung nach cytologischen Gesichtspunkten bei der Vielfalt der vorkommenden Zelltypen entspringen, und gezeigt, daß sich viele Geschwülste der Makrogliaereihe darnach überhaupt nicht einordnen lassen. Vor allem bei einer der häufigsten Gliomtypen, dem Glioblastoma multiforme, ist eine Einordnung nach der vorherrschenden Zellart kaum möglich. Diese Gliomart paßt übrigens auch schlecht in das *Baileysche* Schema hinein. Aus diesem Grunde haben manche Autoren auch weitergehende Unterteilungen dieser Geschwulstarten nach zelltypologischen Grundsätzen vorgeschlagen (*Gagel*, *Kino*, *Bergstrand*), trotzdem nach ihrem-biologischen Verhalten von einer Einheitlichkeit dieser Geschwulstart gesprochen werden kann. Aus diesem Grunde werden diese Unterteilungen auch von vielen Autoren als überflüssig abgelehnt.

Man hat aber auch zahlreiche Übergänge zwischen einzelnen Gliomarten festgestellt. Besonders häufig scheint die Umwandlung eines Astrocytoms in ein Glioblastom zu sein, worauf *Scheinker*, *Kino* u. a. hingewiesen haben. Doch auch die maligne Umwandlung eines Oligodendroglioms in ein Glioblastoma multiforme wurde schon in Erwägung gezogen (*Zülch*). *Kino* hat ja sogar die besondere Gruppe der Astroglioblastome aufgestellt. *Benedek* und *Juba* haben, um die histologischen Verschiedenheiten in ein und derselben Geschwulst zu erklären, den Begriff der Tumorentogenese eingeführt. Sie wollen damit ausdrücken, daß die von einem einheitlichen Keim ausgehenden Geschwulstzellen während des Heranwachsens der Geschwulst einer morphogenetischen Entwicklung fähig sein könnten. Dadurch, daß das Überschreiten der Entwicklungsstufen innerhalb eines Tumors an verschiedenen Stellen mit wechselnder Geschwindigkeit erfolgen könne, komme es zu den örtlichen Verschiedenheiten des Geschwulstaufbaus. Neben dieser, der embryonalen orthogenetischen Entwicklung der Glia entsprechenden Umwandlung der Gliomzellen (mit der eine fortschreitende Differenzierung und also nach der herrschenden Ansicht ein Benignerwerden Hand in Hand gehen muß) gebe es in den Gliomen auch Entdifferenzierungsvorgänge, die ebenfalls Übergänge aufwiesen. Nach Ansicht dieser Autoren spielt die präformierende Wirkung des Grundgewebes auf die Zellform nur eine geringe Rolle.

Andere Autoren wiederum schreiben dem formativen Einfluß des infiltrierten Grundgewebes einen entscheidenden Einfluß auf die Gestalt der Gliomzellen zu. Geht man von der Ansicht aus, die Gliome entstünden aus einem, im Laufe der individuellen Entwicklung irgendwann einmal ausgeschalteten Keim, aus liegengebliebenen Matrix-Material etwa, durch immer neue Teilung der einmal in Wucherung geratenen Zellen und breiten sich durch Einwandern dieser Blastomzellen in das gesunde Gewebe aus, so ist von vornherein die große Mannigfaltigkeit

der Zelltypen nicht recht verständlich. Bei dem letztlich einheitlichen Ursprung aller Zellen einer Geschwulst, müßte man in der großen Mehrzahl der Fälle einen einheitlicheren Aufbau der Geschwulst erwarten. Ist doch auch bei den Geschwülsten des übrigen Körpers, auch bei den malignen, der Zellaufbau nicht so variabel und unterschiedlich wie bei den Gliomen. Hier hilft tatsächlich die von *Benedek* und *Juba* entwickelte Auffassung von der unterschiedlichen Weiterentwicklung verschiedener Tumorabschnitte. Sie erklärt allerdings nicht, warum es in verschiedenen Tumorteilen zu dieser differenten Entwicklung kommt. Die Auffassung von dem entscheidenden Einfluß des präexistenten Gewebes auf die Gestalt der Tumorzellen erscheint deswegen nicht sehr überzeugend, weil es doch eine der Hauptkennzeichen des blastomatösen Wachstums ist, daß sich die Geschwulstzellen nicht an die strukturellen Eigenheiten des Gewebes halten, daß sie es vielmehr zerstören durch ihr ungezügelter, gewissermaßen rücksichtsloses Wachstum. Die Ansicht von der Anpassung der Geschwulstzellen an das infiltrierte Gewebe bezieht sich meist auch nur auf die Gestalt der Kerne. Über den Zelleib, der doch in diesem Zusammenhang das Wesentliche ist, da sich in seiner Gestalt die formale Anpassung zuerst zeigen müßte, wird nichts ausgesagt.

Bei unserer Auffassung von der Entstehung der Geschwulstzellen aus ortsständigen Gliazellen ergibt sich eine andere Lösung der Probleme. Die örtlichen Unterschiede in der Glia sind bekannt. Sie sind nicht nur z. T. morphologisch faßbar, etwa in der verschiedenen Gestalt der Oligodendroglia in der Rinde und in verschiedenen Markpartien, sie zeigen sich auch in ihrer unterschiedlichen Reaktionsfähigkeit, etwa in der Bereitschaft, Gliafasern zu bilden, die ja ganz unterschiedlich vorhanden ist. Gerät die ortsständige Glia nun in blastomatöses Wachstum, so behält sie lange Zeit ihre ursprünglichen Gestaltseigentümlichkeiten noch innerhalb der blastomatösen Umwandlung erkennbar bei. Es handelt sich hierbei im Wesentlichen um Gestaltseigentümlichkeiten des Kernes. Der Zelleib ist wandlungs- und anpassungsfähiger, er ist ja auch nicht scharf abgegrenzt, da die einzelnen Zelleiber im Syncytium ineinander übergehen.

An einem Beispiel wollen wir unsere Auffassung vom Einfluß der Ausbreitungsart auf die Struktur und von Abhängigkeit dieser von den Eigenheiten der ortsständigen Glia zeigen. Im Balken haben die Kerne vieler Gliazellen schon bei geringer progressiver Veränderung die Tendenz, sich zu verlängern und eine ovale Form anzunehmen. Auf *Nissl*-Schnitten vom Balken des Falles 771 finden wir die Glia in weit vor dem Tumor liegenden Gebieten leicht progressiv verändert. Wir sehen einzelne Gliakerne, anscheinend handelt es sich um Makro- und Oligodendrogliakerne, die eine längliche Gestalt annehmen. Bei einigen Kernen sieht man auch kappenförmig dem Kern etwas Protoplasma aufsitzen. Im Falle 828 (Abb. 34) haben wir eine beginnende

Durchsetzung des Balkens mit Tumorzellen vor uns. Während der übrige Tumor in der Hauptsache aus kleinen rundkernigen Zellen zusammengesetzt ist, sind die Kerne der Tumorzellen im Balken langgestreckt, oval oder an beiden Enden zugespitzt. Sie erinnern zwar an Stäbchenzellkerne, unterscheiden sich aber durch die größere Dicke im Verhältnis zur Länge, durch das Vorhandensein eines Kernkörperchens und durch das Fehlen bei der Größe der Kerne zu erwartender Protoplasmafortsätze von diesen. Die Tumorzellen liegen deutlich

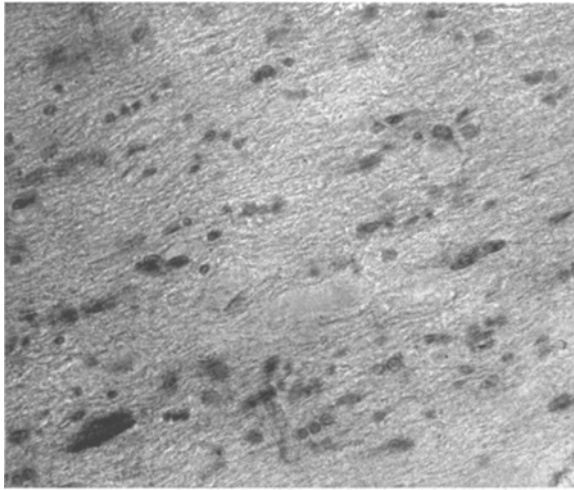


Abb. 34 (828). Einzelne Tumorkerne im Balken. Sie liegen in weiten Abständen, eine Kernvermehrung hat anscheinend noch nicht stattgefunden. Die Tumorzellkerne sind durch ihre Größe und Färbbarkeit kenntlich. Die Lagerung der Zellen im Balken entspricht normalen Verhältnissen (Nissl). 250 ×.

interfascikulär und parallel zueinander in oft beträchtlichen Abständen. Ein ähnliches Bild bietet der Fall 809, bei dem sich auch ein Gliom in dem Balken auszubreiten beginnt. Hier ist die Anzahl der Gliomzellen im Balken etwas größer als im vorhergehenden Fall. Die einzelnen Zellen heben sich vielleicht auch noch etwas stärker von den unveränderten Gliazellen ab. Aber auch hier dieselbe Lagerung, die der normalen Struktur entspricht, dieselbe auffällige Tatsache, daß die Zellen in den Tumorknoten viel abwechslungsreicher gebaut sind (Abb. 35). Im Fall 821 endlich haben wir gewissermaßen das Endstadium der bis jetzt beobachteten Vorgänge. Der Balken ist hier in seinen vorderen Abschnitten verdickt, in einen zellreichen Bestandteil der Geschwulst verwandelt. Seine Markscheiden sind zum größten Teil verschwunden, seine äußeren Umrisse sind kaum noch zu erkennen. Aber auch hier noch ist die überwiegende Zahl der Zellkerne länglich und vor allem haben sie immer noch die parallele Ausrichtung ihrer Längsachsen beibehalten, die an die Lagerung der Gliazellen im Balken und an dessen ursprüngliche Struktur erinnert (Abb. 36).

Wenn die Tumorzellen eine Anordnung aufweisen, die der normalen Struktur des Gewebes an der untersuchten Stelle entspricht, so ist die

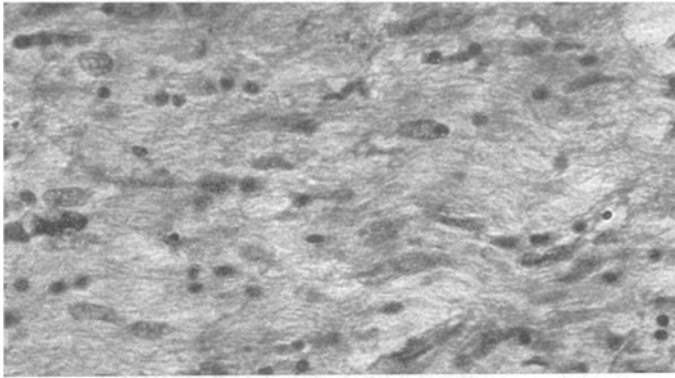


Abb. 35 (809). Die Zahl der Tumorzellen ist größer gegenüber dem vorigen Bild. Einzelne Kerne liegen dicht beisammen. Die Struktur des Grundgewebes ist erhalten. Auf Markscheidenpräparaten sieht man noch keine Marklichtung (*Nissl*). 380  $\times$ .

Deutung zwangloser, es handle sich um blastomatös veränderte ortsständige Glia, als wenn man sagen will, die eindringenden Tumorzellen

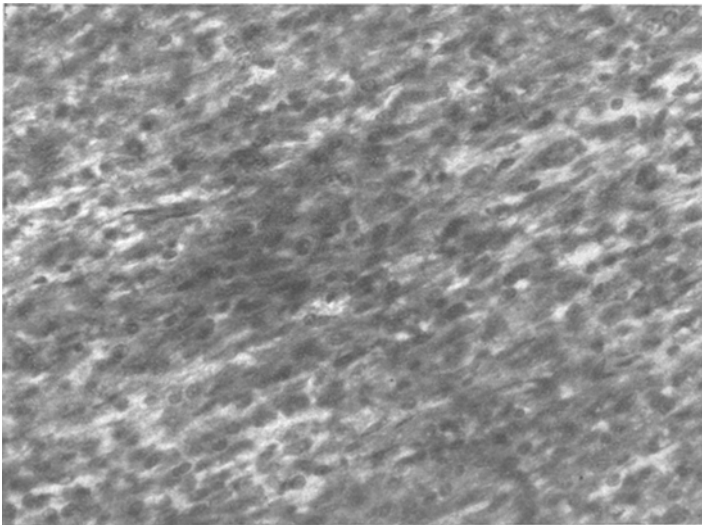


Abb. 36 (821). Der Balken ist von Tumorzellen dicht durchsetzt. Trotzdem ist noch die Grundstruktur des durchwucherten Gewebes erkennbar. Die Tumorzellkerne liegen mit ihrer Längsachse parallel in Zügen „interfascikulär“, wenn auch die Markscheiden bis auf Reste geschwunden sind (H.E., Celloid). 380  $\times$ .

paßten sich der Grundstruktur des infiltrierten Gewebes an. Man kann natürlich nur Befunde aus der Ausbreitungszone der Geschwülste verwerten oder beginnende Geschwulstbildungen. In späteren Stadien geht

die Grundstruktur immer mehr verloren, denn die einmal zum Wachstum angeregten Gliazellen vermehren sich durch Teilung weiter, zerstören dadurch das Verhältnis zwischen Glia und nervösem Parenchym und erleiden schließlich mehr oder weniger rasch regressive Veränderungen. Aber in dieser Hinsicht sind z. B. die bekannten Bilder aus der Randzone von Oligodendrogliomen charakteristisch, wo es in der Rinde zu einer Umklammerung der Ganglienzellen durch Geschwulstzellen kommt. Es wird hierin von vielen Autoren ein Beweis gesehen, daß die infiltrierende Geschwulstzelle gewissermaßen die Eigenschaften ihres Ausgangsmaterials beibehält und ebenso in Beziehung zu den Ganglienzellen tritt, wie es die an dieser Gewebsstelle normale Oligogliazelle tut. In mehreren Fällen unseres Materials konnten wir solche Bilder auch bei Glioblastomen beobachten. Hierbei scheint uns besonders beachtenswert, daß die Zahl der Trabanzellen anfangs nicht vermehrt erscheint, daß sich aber schon frühzeitig und in erheblicher Entfernung vom eigentlichen Tumor Mitosen und Bilder amitotischer Teilung finden. Wir möchten gerade in solchen Befunden eine Stütze unserer Ansicht von der Ausbreitung der Gliome durch Wachstumsanregung sehen. Wir haben weiter oben schon darauf hingewiesen, daß es schwer verständlich ist, warum einwandernde Geschwulstzellen sich ausgerechnet in recht regelmäßigen Abständen voneinander im Gewebe niederlassen sollen. Noch unverständlicher ist es, wie die Geschwulstzellen dazu kommen sollen, die normale Gewebsstruktur nachzuahmen oder wie man in vielen Befundbeschreibungen lesen kann, sogar zu unterstreichen. *Nimmt man aber an, daß die ortsständige Glia in blastomatöse Wucherung gerät, sind solche Befunde leicht erklärt. Wir verstehen dann auch, wieso eng nebeneinanderliegende Partien eines und desselben Glioms eine ganz verschiedene Struktur, Zelldichte und Zellform aufweisen können.*

Für die Ausbreitung der Gliome durch Anregung der ortsständigen Glia zur blastomatösen Wucherung möchten wir auch eine Beobachtung ins Feld führen, die gelegentlich bei Astrocytomen und bei Oligodendrogliomen gemacht worden ist, nämlich, daß in einiger Entfernung vom eigentlichen Tumorknoten die Gliazellen der ersten Rindenschicht zu wuchern beginnen, ohne daß eine direkte Verbindung zum Tumor nachzuweisen ist. Der Fall 854 bietet hierfür ein Beispiel. Hier sehen wir (Abb. 37) dichte Anhäufungen von polymorphen, anscheinend blastomatösen, Gliazellen in der ersten Rindenschicht, teils ohne Verbindung mit dem diffus in die Umgegend sich verbreitenden Gliomknoten, teils zwar in kontinuierlichem Zusammenhang, aber doch dadurch von ihm abgesetzt, daß die dazwischenliegende Strecke viel zellärmer ist. Wir erklären diesen auffallenden Befund damit, daß die Gliazellen der ersten Schicht eine besondere Empfänglichkeit für den vom Tumor ausgehenden hypothetischen Reiz besitzen, daß sie besonders leicht auf diesen Reiz mit blastomatöser Umwandlung zu reagieren vermögen, jedenfalls

rascher und stärker als die Gliazellen der dazwischenliegenden, tieferen Schichten. Die von anderer Seite gegebene Erklärung, daß die das Hirngewebe durchwandernden Gliomzellen an der Rinden-Piagrenze halt machen und sich stauen, bevor sie den Einbruch in die Pia und die Subarachnoidalräume unternehmen, glauben wir aus den schon dargelegten Gründen ablehnen zu müssen, mit denen wir die Annahme einer aktiven Bewegung der Gliomzellen in der Hirnsubstanz widerlegt haben.

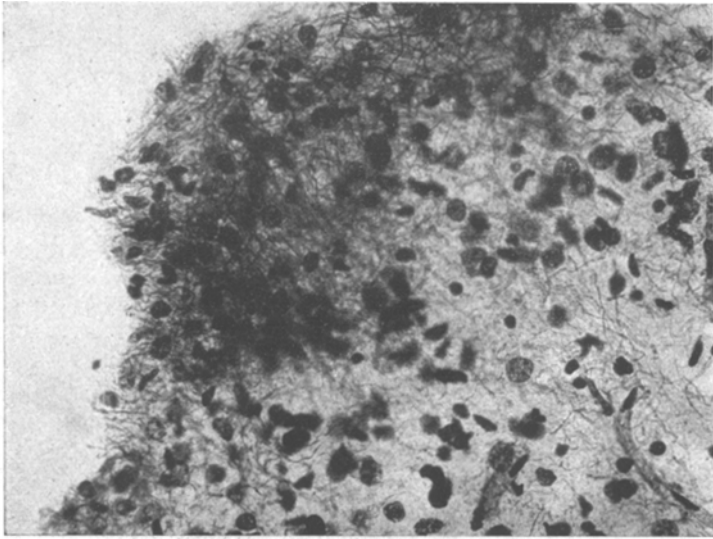


Abb. 37 (854). Die obersten Rindenschichten in einiger Entfernung vom Tumorknoten. Man sieht die umschriebene Vermehrung der Gliakerne der ersten Schicht und die stärkere Faserbildung. (Holzers Gliafasermethode.) 380  $\times$ .

Natürlich sind jetzt nicht alle Strukturverschiedenheiten in den Gliomen erklärt. Die Tatsache aber, daß nach unserer Annahme das Ausgangsmaterial zu geschwulstmäßigem Wachstum in den einzelnen Partien eines Glioms ganz verschieden ist, läßt uns manche Strukturunterschiede verständlich erscheinen, die mit der Annahme progressiver und regressiver Veränderungen der Geschwulstzellen allein nicht erklärbar sind. Es wird dadurch aber auch verständlicher, daß manche Gliomtypen streng ortsgebunden aufzutreten pflegen, worauf besonders *Oster-tag* hingewiesen hat. Die Besonderheit der Oligodendroglia des N. opticus z. B. findet ihren Ausdruck in den hier anzutreffenden fusiformen Oligodendrogliomen, oder die Eigentümlichkeiten der Kleinhirnmakroglia zeigt sich in der histologischen Eigenart der Kleinhirnaströcytome. Auch die Tatsache, daß das Glioblastom vorzugsweise in den Großhirnhemisphären des Erwachsenen auftritt, möchten wir mit einer besonderen

Reaktionsmöglichkeit der Glia dieser Hirngegenden erklären. Bei dieser Gelegenheit wollen wir noch einmal darauf hinweisen, daß sich unsere Auffassung nur auf die Ausbreitung einer Geschwulst bezieht, aber nichts über die Entstehung einer solchen aussagen will.

Noch eine andere Struktureigentümlichkeit vieler Gliome läßt sich nach unserer Überzeugung mit unserer Theorie besser erklären als bisher. Es ist bekannt und wird als charakteristisch für die Glioblastome angesehen, daß sie zu zahlreichen Nekrosen und regressiven Veränderungen in ihrem Inneren neigen. Durch Ernährungsstörungen infolge mangelhafter Vascularisation lassen sich diese Erscheinungen nicht immer erklären, sehen wir doch auch solche Partien nekrotisiert, die reich mit Capillaren versorgt sind, und in denen die Gefäße keine wesentlichen pathologischen Veränderungen aufweisen. Unseres Erachtens handelt es sich hier um ein primäres Versagen des Syncytiums, wahrscheinlich hervorgerufen durch eine zu starke Anhäufung von Kernen und die Störung der gesetzmäßigen Mengenbeziehung zwischen Kern und Plasma. Es kommt dann zu einer Auflösung des Syncytiums und zu einer Lösung der Zellen aus demselben. Hierfür ist kennzeichnend, daß die Zellen sich abrunden, ihre Fortsätze verlieren, schließlich die Gestalt von Körnchenzellen annehmen. Man kann die Behauptung aufstellen, daß alle aus dem syncytialen Verband gelösten Gliazellen sich abrunden. Es sind dies die einzigen Gliazellen, denen man eine Beweglichkeit zuerkennen kann. Ob es sich hierbei um Eigenbeweglichkeit handelt, ist allerdings noch fraglich, es erscheint beinahe wahrscheinlicher, daß sie nur passiv in der Gewebsflüssigkeit beweglich sind.

Besteht unsere Auffassung von der Ausbreitung der Gliome zu Recht, so kann allerdings die Hypothese, daß die Gliomzellen embryonalen Entwicklungsstufen der Glia entsprechen, zum mindesten für die Gliome der Makrogliareihe keine Bedeutung mehr haben. Wir müßten uns dann die Entstehung der differenten Gewebsstrukturen, die zu der Auffassung bestimmter Gliomtypen wie Glioblastom, Spongioblastom, Astrocytom und Oligodendrogliom mit ihren verschiedenen Unterarten geführt hat, so vorstellen, daß in manchen Fällen die Geschwulstzellen ihrer Matrix ähnlicher bleiben, d. h. ihren differenzierten Charakter behalten. Diese Geschwülste sind dann in sich einheitlicher gebaut, zeigen nur je nach ihrer Ausdehnung die spezifischen, ortsgebundenen Strukturunterschiede. Warum es in einem Fall dann zu einem Überwiegen der Oligodendroglia, in einem anderen Fall zu einem stärkeren Hervortreten der Makroglia kommt, ist nicht festzustellen. Jedenfalls sind in jedem Falle alle Gliaformen an dem blastomatösen Wachstum beteiligt. In einem großen Teil der Fälle aber überstürzt sich das Geschwulstwachstum, vielleicht weil der anregende Reiz stärker, vielleicht weil er spezifisch anders ist. Es kommt zu unvollständigen und atypischen Zellteilungen, deren Resultat atypische Zellen sind. Es ist ja auch so, daß die Zellen,

die in den meisten Fällen die Masse der Glioblastoma multiforme-Zellen ausmachen, keinerlei Ähnlichkeit mit irgendeiner embryonalen Vorstufe der Glia haben, sondern nur durch ihre Bizarrerie, Mannigfaltigkeit oder Primitivität als blastomatös entartet eindeutig gekennzeichnet sind. Bei dieser Anschauung brauchen wir den Begriff einer Tumorentogenese nicht einzuführen. Es entfällt die mit den Beobachtungen schwer vereinbare Annahme, daß eine ursprüngliche primitive Geschwulst im Laufe ihrer Entwicklung differenzierter wird, daß also ein Übergang von malignen zu benignerem Geschwulstwachstum vorkommen soll. Wir brauchen nur anzunehmen, daß eine ursprünglich gutartige Geschwulst sich maligne entdifferenziert, eine Annahme, die durch Beobachtungen an mehrfach operierten und später obduzierten Geschwülsten ihre Bestätigung findet und auch den Anschauungen der Allgmeinpathologie eher entspricht. *Wir kennen also nur eine einseitig gerichtete Entwicklung innerhalb der Gliome, die vom differenzierten zum entdifferenzierten Wachstum, keine doppelgleisige auch in der Gegenrichtung verlaufende wie Benedek und Juba.* Es gibt zwar vereinzelte Beobachtungen in der Literatur, daß Geschwülste zu einem Stillstand ihres Wachstums kommen (*Reynolds* und *Slater*), nichts spricht aber dafür, daß es ursprünglich primitive Gliome waren, die sich differenziert hätten. Wenn die *Benedek-Jubasche* Auffassung zutreffend wäre, müßte es aber viel häufiger in ihrer Entwicklung zum Stillstand gekommene Gliome geben.

### Zusammenfassung.

1. Die Geschwülste der Makrogliareihe (Glioblastoma multiforme, Sponglioblastom, Astroblastom, Astrocytom) und das Oligodendrogliom zeichnen sich durch eine besondere Art ihrer Ausbreitung aus, die als „anregend“ bezeichnet wird. Diese Geschwülste bringen die Gliazellen ihrer unmittelbaren Umgebung zur blastomatösen Entartung und breiten sich auf diese Weise innerhalb der Hirnsubstanz aus.

2. Histologisch ist diese Art der Ausbreitung dadurch gekennzeichnet, daß der Übergang der Geschwulst in das normale Gewebe ein allmählicher ist, und daß sich in dieser „Ausbreitzungszone“ Tumorzellen in allmählich immer dünnerer Streuung zwischen progressiv veränderten, regressiven und unveränderten Gliazellen und anderen Gewebelementen finden.

3. Aus der Unversehrtheit des Gewebes in der Übergangszone wird geschlossen, daß die Tumorzellen nicht eingewandert sein können, d. h. nicht durch aktive Bewegung an ihren Platz gekommen sind, sondern an Ort und Stelle sich auf einen vom Tumor ausgehenden Reiz hin aus normalen Gliazellen gebildet haben müssen.

4. Es wird ferner gezeigt, daß ein kontinuierlicher Übergang zwischen dem normalen Gliasyncytium und dem Syncytium besteht, in dem die



Gliomzellen liegen, mit anderen Worten, daß auch die Fortsätze der Geschwulstzelle über in das allgemeine Gliasyncytium übergehen, ein weiterer Beweis für die Entstehung der Gliomzellen aus der ortsständigen Glia.

5. Mit Hilfe dieser Auffassung von der Ausbreitung der Gliome lassen sich manche Eigentümlichkeiten ihrer Struktur besser verstehen.

### Literaturverzeichnis.

- Arnold: Z. Neur. **175** (1942). — Astvazaturow: Mschr. Psychiatr. **29** (1911). — Bailey: Die Hirngeschwülste. Stuttgart 1936. — Bailey u. Bucy: Arch. psych.-neur. scand. **5** (1930). — Bailey u. Cushing: Die Gewebsverschiedenheiten der Hirngliome. Jena 1930. — Bailey u. Schaltenbrand: Dtsch. Z. Nervenhk. **97** (1927). — J. Psychiatr. a. Neur. **35** (1928). — Bauer: Arch. Psychiatr. (D.) **114** (1941). — Bender u. Panse: Mschr. Psychiatr. **83** (1932). — Benedek u. Juba: Arch. Psychiatr. (D.) **113** (1941). — Bergstrand: Virchows Arch. **287** (1933). — Bielschowsky: Allgemeine Histopathologie. In Foerster-Bumkes Handbuch der Neurologie, Bd. I. Berlin 1935. — Biondi: Z. Neur. **149** (1933). — Bodechtel u. Döring: Z. Neur. **161** (1938). — Bodechtel u. Schüler: Dtsch. Z. Nervenhk. **142** (1937). — Bonvincini: Handbuch der Neurologie des Ohres von Alexander u. Marburg. Bd. 2. — Borst: Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1902. — Bruns: Die Geschwülste des Nervensystems. In Handbuch der pathologischen Anatomie des Nervensystems. Berlin 1897. — Buchholz: Arch. Psychiatr. (D.) **1897**. — Busch u. Christensen: Zbl. Neurochir. **2** (1937). — Cajal: Neuronenlehre. In Foerster-Bumkes Handbuch der Neurologie, Bd. 1. Berlin (1935). — Casper: Z. Neur. **145** (1933). — Cassirer u. Lewy: Z. Neur. **61** (1920). — Christian u. Naville: Schweiz. Arch. Neur. **7** (1920). — Duret: Les Tumeurs de L'encephale. Paris 1905. — Fischer-Wasels: Allgemeine Morphologie und Biologie der Geschwülste. In Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 14/2. — Foerster u. Gagel: Z. Neur. **166** (1939). — Gagel: Z. Neur. **161** (1938). — Ganner u. Stiefler: Arch. Psychiatr. (D.) **101** (1934). — Gaupp jr.: Nervenarzt **7** (1934). — Globus: Z. Neur. **143** (1931). — Globus u. Strauss: Z. Neur. **140** (1932). — Hasenjäger: Arch. Psychiatr. (D.) **110** (1939). — Hasenjäger u. Spatz: Arch. Psychiatr. (D.) **107** (1937). — Hasenjäger u. Stroescu: Arch. Psychiatr. (D.) **109** (1939). — Hassin u. Singer: Zbl. Neur. **31** (1923); **33** (1923). — Held: Über den Bau der Neuroglia. Leipzig 1903. — Mschr. Psychiatr. **26** (1909). — Henneberg: Arch. Psychiatr. (D.) **30** (1898). — Hoff-Urban: Ftschr. Neur. **7** (1935). — Holzer: Z. Neur. **87** (1923). — Horanyi-Hechst u. Szatmari: Mschr. Psychiatr. **94** (1937). — Hortege: Zbl. Neur. **1934**. — Hosoi: Zbl. Neur. **57** (1930); **58** (1931). — Jaburek: Arch. Psychiatr. **104** (1936); **105** (1936). — Jakob: Handbuch der Psychiatrie v. Aschaffenburg. Allg. Teil, 1. Abtl., Teil I. Wien u. Leipzig. — Jermulowicz: Nervenarzt **7** (1934). — Kino: Z. Neur. **153** (1936); **160** (1938). — Köhlmeier: Z. Neur. **175** (1943). — Környey: Zbl. Neurochir. **1** (1936). Zusatz Z. Neur. **184** (1942); **175** (1943). — Lazarew: Virchows Arch. **287** (1933). — Lenhossek: Der feinere Bau des Nervensystems. 1896. — Lopez: Z. Neur. **152** (1935). — Lotmar: Histol. Arb. Gr.hirnrinde **6** (1918). — Marburg: Arb. neur. Inst. Wien. Univ. **13** (1906). — Dtsch. Z. Nervenhk. **30**, 117 bis 119 (1927). — Merzbacher u. Uyeda: Z. Neur. **1** (1910). — Minkowski: Schweiz. Arch. Neur. **46** (1940). — Müller: Z. Neur. **148** (1933). — Nishii: Arb. neur. Inst. Wien. Univ. **31** (1930). — Olivecreona: Dtsch. Z. Nervenhk. **128** (1932). — Oster-tag: Hirngewächse. Jena 1936. — Pathologie der raumfordernden Prozesse. Stuttgart 1941. — Pines: Schweiz. Arch. Neur. **10** (1922); **11** (1922). — Ranke: Z.

Neur. 5 (1911). — *Rauch*: Arch. Psychiatr. (D.) 116 (1943). — *Reynolds u. Slater*: Virchows Arch. 282 (1932). — *Ribbert*: Virchows Arch. 225 (1918). — *Röttgen*: Zbl. Neurochir. 2 (1937). — *Roussy, Lhermitte et Oberling*: Rev. neur. (Fr.) 11 (1930). — *Sano*: Arb. neur. Inst. Wien. Univ. 17 (1909). — Z. Neur. 81 (1923). — *Schaffer*: Mschr. Psychiatr. 65 (1927). — *Scheinker*: Dtsch. Z. Nervenhk. 139 (1936); 145 (1938); 147 (1938). — Jb. Psychiatr. (Ö.) 53 (1936). — *Scherer*: Virchows Arch. 291 (1933); 294 (1935). — *Schminke*: Z. Neur. 93 (1924). — *Schwarz*: Nervenarzt 5 (1932). *Schwarz u. Klauer*: Z. Neur. 109 (1937). — *Singer*: Z. Neur. 146 (1933). — *Singer u. Neuöirger*: Virchows Arch. 255 (1925). — *Singer u. Seiler*: Virchows Arch. 287 (1933). — *Smirnow*: Arch. Psychiatr. (D.) 81 (1927); 83 (1928). — *Spatz*: Z. Neur. 161 (1938). — Münch. med. Wschr. 1930 I. — *Stender*: Z. Neur. 163 (1933). — *Storch*: Virchows Arch. 157 (1899). — *Stroebe*: Beitr. path. Anat. 18 (1895). — *Struwe*: Z. Neur. 133 (1931). — *Stumpf*: Beitr. path. Anat. 51 (1911). — *Sylvén*: Klin. Wschr. 1938 II. — *Takagi*: Arb. neur. Inst. Wien. Univ. 29 (1927). — *Usawa*: Arb. neur. Inst. Wien. Univ. 31 (1929). — *Wallenberg*: Z. Neur. 151 (1934). — *Wohlwill*: Z. Neur. 128 (1930). — *Zülch*: Z. Neur. 161 (1938); 167 (1939). — Zbl. Neurochir. 4 (1939); 5 (1940). — Ftschr. Neur. 11 (1939). — Wien. klin. Wschr. 1940, 1540. Arch. Psychiatr. (D.) 112 (1940). — Z. Neur. 172 (1941).

---