

Aus der Neurochirurgisch-Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. A. STENDER)

Das Problem der malignen Entartung des Astrocytoms nach Operation und Bestrahlung

Von

B. BINGAS und A. SCHULZE

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 2. Mai 1964)

Die klinisch bedeutsame Frage, ob histologisch gutartige Gliome des Gehirns in ihrer weiteren Entwicklung die Umwandlung in einen malignen Tumor durchmachen können, hat bereits verschiedene Autoren beschäftigt. Bei diesen Untersuchungen fand das Astrocytom des Großhirns besondere Beachtung (TOOTH; GLOBUS; WALTER; BAILEY u. BRUNSWIG; ZÜLCH; CYPKIN; COURVILLE u. ABBOTT; O'CONNEL u. BRUNSWIG; ZEMANN; WALTER u. MÜLLER).

Eine derartige morphologische Umwandlung, welche sich im postoperativen Verlauf gewöhnlich durch das schnelle Auftreten von Rezidivsymptomen deutlich manifestiert, wirft verschiedene, bisher ungelöste Probleme auf. So lehrt uns die klinische Erfahrung, daß tatsächlich nur ein kleiner Prozentsatz der Großhirn-Astrocytome in unverkennbar zeitlichem Zusammenhang mit der subtotalen operativen Entfernung Tendenz zu maligner Entartung aufweist. Wir besitzen leider keine präoperative Untersuchungsmethode, die für den Einzelfall einigermaßen zuverlässige prognostische Aussagen bezüglich der weiteren Entwicklung ermöglichen könnte; auch aus dem histologischen Bild lassen sich keine diesbezüglichen Schlüsse ziehen. Bei dieser Unsicherheit der Prognose wird die Frage der postoperativen Nachbestrahlung bei nur unvollständiger Entfernung des Astrocytoms nicht einheitlich beantwortet.

TOOTH berichtete bereits 1912 über zwei Fälle von rezidivierenden gutartigen Gliomen; dabei zeigte der Rezidivtumor im Vergleich zur Primärgeschwulst deutliche Zeichen einer Malignisierung, für welche der Autor einen durch die Operation ausgelösten Prozeß verantwortlich machte. Anlässlich der Beobachtung eines gutartigen Glioms, das in ein „multiformes Spongioblastom“ überging, beschäftigte sich GLOBUS 1921 in einer ausführlichen Arbeit mit dem gleichen Problem und versuchte, die Umwandlung aus einer gutartigen in eine bösartige Geschwulst mit Hilfe der Cohnheim-Ribbertschen Embryonaltheorie zu erklären. Dabei erörterte er auch die Frage, ob die Strahlentherapie im Sinne einer Malignisierung des Tumors wirksam sein könne. WALTER berichtet 1933 über drei Fälle von Gliomen, die nach inkompletter Exstirpation später histologisch eine deutliche Änderung des Gewebs-

charakters erkennen ließen. BAILEY u. BRUNSWIG (1937) führten bei der Mehrzahl ihrer Fälle von protoplasmatischen Astrocytomen postoperative Nachbestrahlungen durch in der Hoffnung, durch diese Behandlung eine spätere maligne Entartung des Tumors verhüten zu können. Doch werden die Auswirkungen der Strahlentherapie von den verschiedenen Autoren durchaus nicht einheitlich beurteilt. O'CONNEL u. BRUNSWIG (1937) beobachteten nach der Strahlenbehandlung eines protoplasmatischen Astrocytoms cystischen Zerfall des Tumors bei gleichzeitig regressiven Veränderungen in seiner Umgebung. Die Autoren kamen zu der Feststellung, daß die Strahlenschädigung nicht allein die Nervenzellen, sondern darüber hinaus auch die Glia und das Gefäßsystem betrifft und hielten eine maligne Entartung durch Röntgenbestrahlung für möglich. ZEMANN (1949) vertrat die Meinung, daß die Bestrahlung über Permeabilitätsstörungen zu einer reaktiven Proliferation des Gefäßbindegewebes führt und die Spätschädigungen hauptsächlich das Mesenchym betreffen. Auf Grund eigener günstiger Ergebnisse befürworten TICE u. IRVING (1950) die postoperative Nachbestrahlung gutartiger Gliome. Im Gegensatz zu ZEMANN waren NETZKY u. Mitarb. (1956) nach ihren eingehenden experimentellen Untersuchungen der Auffassung, daß die Röntgenstrahlen direkt an der Tumorzelle angreifen und die Einwirkung auf die Geschwulst nicht nur indirekt über eine Strahlenschädigung der Gefäße zustande kommt. Wegen der Möglichkeit starker Wachstumsbeschleunigung von Tumoranteilen, die von der Schädigung nicht miterfaßt worden sind, warnen die Autoren vor unzureichenden Bestrahlungen. Auf Grund ihrer histologischen Untersuchungen von zwölf röntgenbestrahlten Gliomen, unter denen sich fünf Astrocytome befanden, kamen WALTER u. MÜLLER (1959) zu keiner endgültigen Beantwortung der Frage, ob es unter dem Einfluß der Röntgenbestrahlung zu einer malignen Umwandlung benigner Gliome kommen kann.

1956 berichteten ELVIDGE u. MARTINEZ-GOLL über das Ergebnis einer Nachuntersuchung von 112 Astrocytomen; sechs Fälle (rund 5,3%) waren maligne entartet und als Glioblastome einzustufen. COURVILLE u. ABBOTT (1955) sprachen sich noch entschiedener für die Möglichkeit der malignen Entartung von Astrocytomen aus; sie hielten diese Umwandlung mit Zunahme der Zelldichte, Polymorphie und Veränderungen an den Blutgefäßen geradezu für die Regel. In einer ausführlichen Stellungnahme zu den hier angeschnittenen Problemen betonte ZÜLCH 1956, daß bei den „bedingt gutartigen“ Astrocytomen in einzelnen Tumorausschnitten Malignitätsmerkmale auftreten können, so daß sich fließende Übergänge zum multiformen Glioblastom ergeben. Bei Überwiegen des Astrocytomcharakters sind diese Geschwülste jedoch als „Astrocytome mit maligner Entartung“ zu klassifizieren und von dem eigentlichen multiformen Glioblastom abzutrennen. Die Möglichkeit der malignen Umwandlung von Astrocytomen wurde schließlich auch von WITTHAUT (1959) anerkannt.

Die Mitteilungen in der Literatur machen deutlich, daß die Frage, ob unsere therapeutischen Maßnahmen auf den Übergang eines Astrocytoms in ein malignes Gliom Einfluß haben können, noch nicht mit Sicherheit zu beantworten ist. Es erscheint uns daher wichtig, daß von den verschiedensten Seiten ein möglichst großes Material mit ausreichenden klinischen Daten und histologischen Befunden zusammengetragen wird, welches zu einem späteren Zeitpunkt in einer Übersicht und Zusammenfassung ausgewertet werden könnte, so daß größere Aussicht auf zuverlässige Aussagen besteht. Unter diesen Gesichtspunkten erfolgt die Mitteilung der nachstehenden Beobachtung:

Fall¹. Gisela L., geb. 1926 (Aufn.-Nr. 8182/58 und 2963/60).

Vorgesichte: Tanzlehrerin, seit 4 Jahren verheiratet, eine gesunde Tochter. In der frühen Vorgesichte keine Besonderheiten. Seit 1953 zunehmend Schwindelgefühl, Kopfschmerzen in der re. Schläfenregion und psychomotorische Anfälle von 2–5 min Dauer mit Schmatzen und Kauen. Praeparoxysmal vegetative Sensationen (Unruhe, Herzklopfen, Druckgefühl im Leib, Kribbeln am ganzen Körper). Seit 1955 Anfallshäufung.

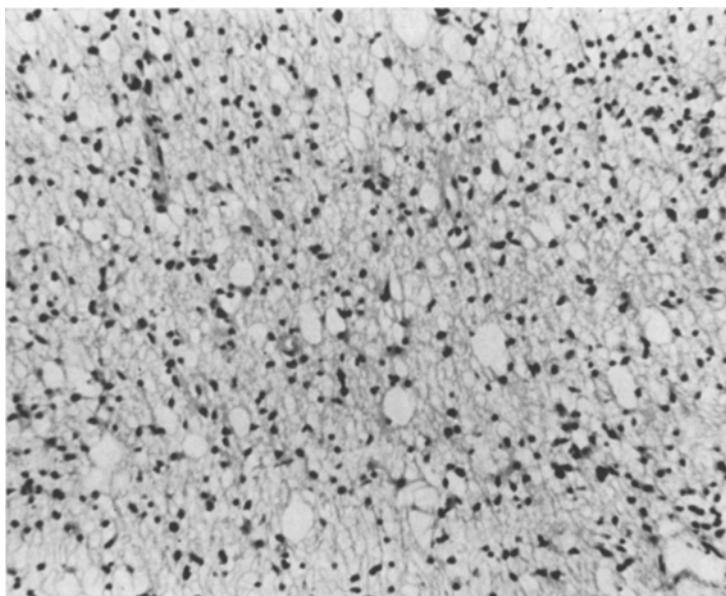


Abb.1. Histologischer Befund vom 8.12.1958. Präparat der 1. Operation: typisches isomorph gebautes, zellarmes Astrocytom (HE, 10fach)

Erster stationärer Aufenthalt. 24. 11–23. 12. 1958: große asthenische Frau. RR 95/60 mm Hg. Neurologisch: Beginnende Stauungspapille re., homonyme Quadrantenhemianopsie nach li., Linksbetonung der Muskeleigenreflexe.

EEG: Deutlicher Herdschaden temporo-occipital re.

Luftencephalogramm: Raumfordernder Prozeß re. temporal.

Carotisangiographie re.: Temporallappentumor re. ohne Anfärbung.

Operation am 8. 12. 1958. Entfernung eines großen, nicht-cystischen, wenig blutreichen Glioms aus der Tiefe des re. Schläfenlappens; nach medial keine scharfe Tumorgrenze.

Histologisch. Typisches, isomorph gebautes, zellarmes Astrocytom (Abb.1).

Postoperativ trotz antiepileptischer Medikation in Abständen von Tagen absenceartige Zustände und viscerale Sensationen.

¹ Für die Überlassung der histologischen Befunde und des Sektionsprotokolls sind wir Herrn Prof. Dr. MASSHOFF, Direktor des pathologischen Institutes der Freien Universität Berlin, und Herrn Chefarzt Dr. LÜDERS, Direktor des pathologischen Institutes des Städtischen Wenckebach-Krankenhauses Berlin-Tempelhof, zu großem Dank verpflichtet.

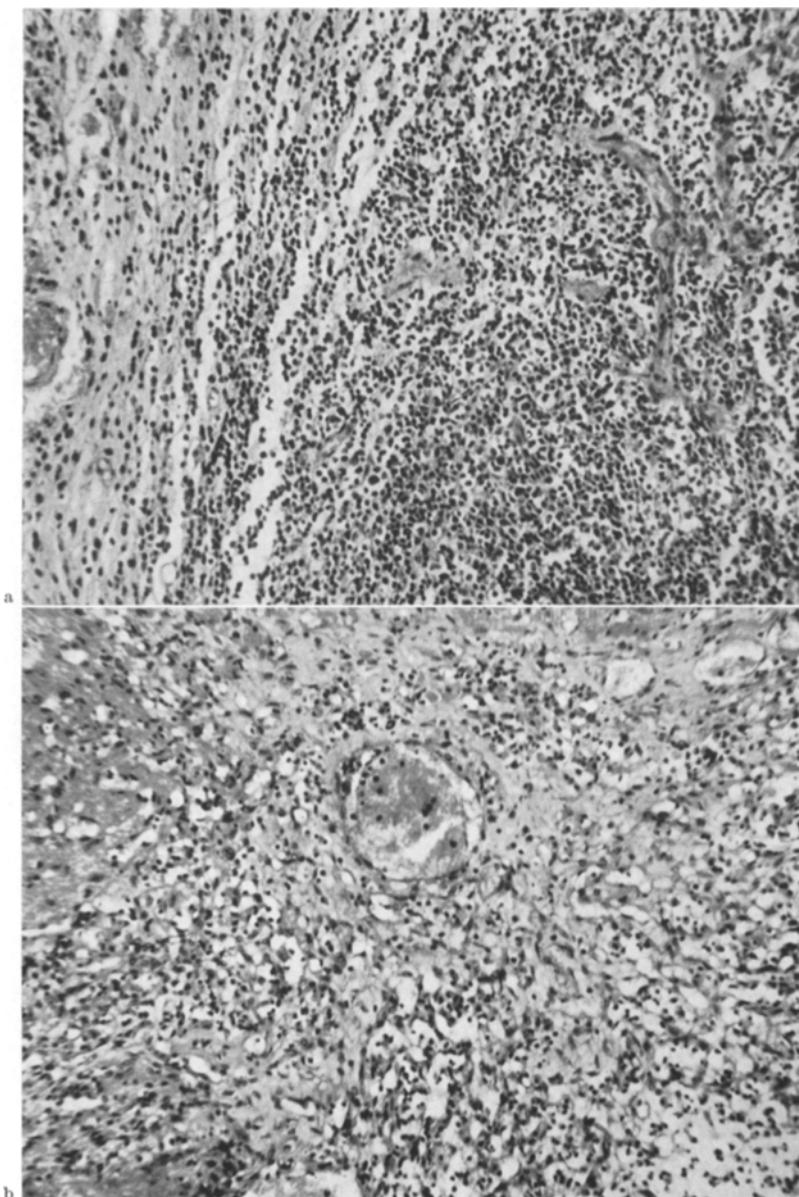


Abb. 2a und b. Histologischer Befund des *Rezidivtumors*; Präparat der 2. Operation vom 27. 6. 1960: deutliche Zunahme der Zelldichte und Polymorphie, Vermehrung des Gefäßstromas. (a und b zeigen verschiedene Tumorbezirke; bei b noch ausgesprochen kleincystische Umwandlung.) (HE, 10fach)

Zweiter stationärer Aufenthalt. 22. 6.—15. 9. 1960. Leichte Halbseitenlähmung li., Nüchternernbrechen, aber keine Stauungspapille.

Carotisangiographie re.: Eindeutiges Tumorrezidiv re. temporal.

Rezidivoperation am 27. 6. 1960. Entfernung eines großen Geschwulstrezidivs, das sich vom vorderen Temporalpol bis in die Temporo-occipital-Region erstreckt und mehrere Cysten aufweist. Im Bereich der Mediagefäße unscharfe Tumorgrenzung.

Histologisch. In der Rezidivgeschwulst deutliche Zunahme der Zelldichte und Polymorphie sowie Vermehrung des Gefäßstromas; Zeichen der Entdifferenzierung (Abb. 2a und b).

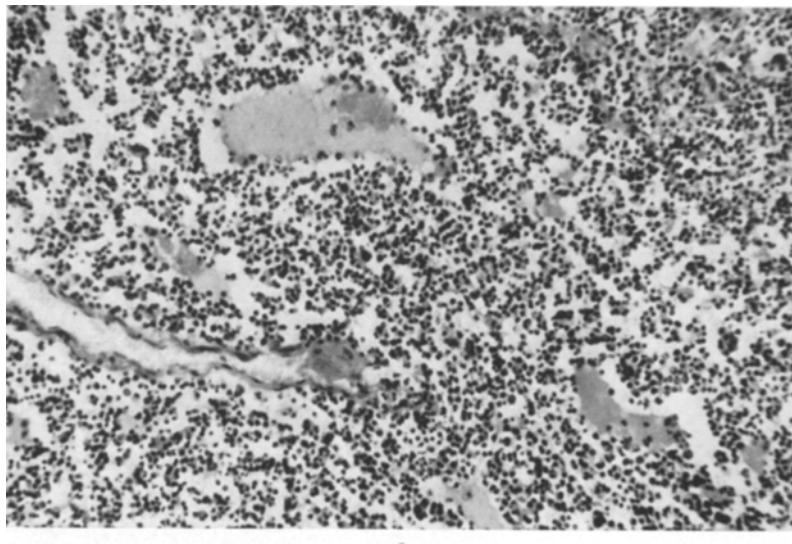


Abb. 3a—c. Histologischer Befund des Sektionsmaterials (Februar 1962). a Ausgesprochener Zellreichtum (HE, 10fach); b Zellpolymorphie und Mitosen (HE, 42fach); c Deutliche Veränderung der Gefäßwände, stellenweise Ausschwitzung pathologischer Substanzen („Paramyloid“), nekrotischer Zerfall (Kresyl, 10fach)

Postoperativ zunächst keine Verstärkung der Halbseitensymptomatik li., aber am 7. Tag post op. bei ungestörtem Bewußtsein plötzlich komplett Hemiplegie li., die sich in den späteren Wochen nur langsam zurückbildete (intrakranielle Thrombose?).

Wegen des im Sinne gesteigerter Wachstumstendenz veränderten histologischen Bildes erfolgt *postoperative Kobaltbestrahlung* (Univ. Strahlen-Institut): Gesamtherddosis 3100 r.

Im 1. Jahr nach der Rezidivoperation Rückgang der Lähmung des li. Beines bis zur Wiedererlangung einer beschränkten Gehfähigkeit. Im Mai 1961 besonders gute Fortschritte, so daß sogar der Plan einer Erholungsreise erwogen werden konnte. Nach einer sekundären Amenorrhoe von 2 Jahren traten einen Monat später spontan die ersten Menses ein. In Zusammenhang mit diesem Ereignis kam es zu einer akuten Verschlechterung des klinischen Bildes. Die Pat. wurde wieder bettlägerig, und es stellten sich rasch fortschreitende Hirndruckerscheinungen ein mit Erblindung, Ertaubung und zunehmender Bewußtseinstrübung. Die Kranke verstarb am 14. 2. 1962, 8 Monate nach Einsetzen der Verschlechterung.

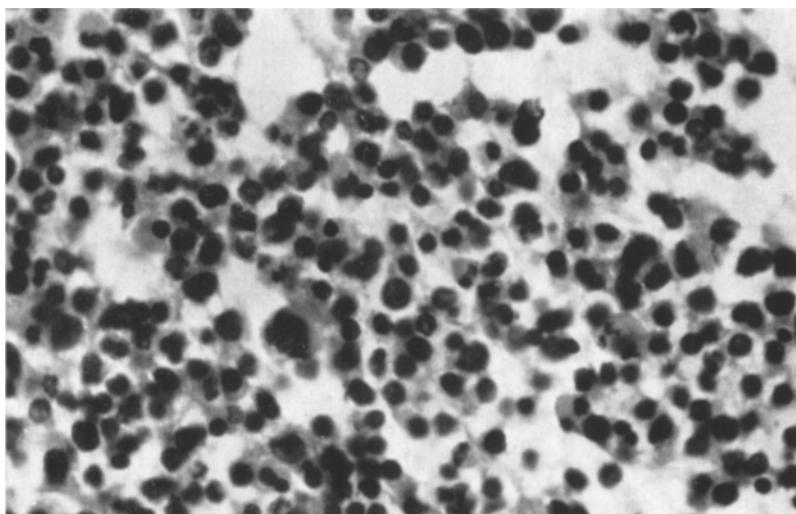


Abb. 3 b

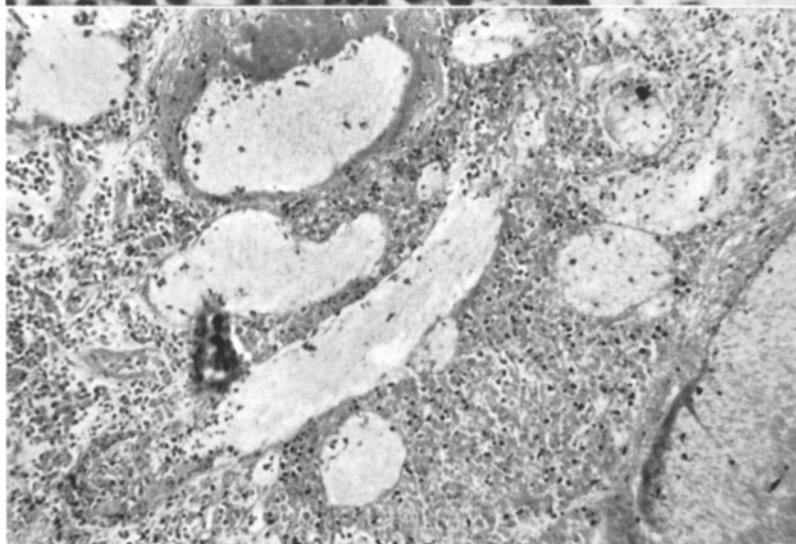


Abb. 3 c

Die Sektion (Chefarzt Dr. LÜDERS) ergab ein etwa mannsfaustgroßes, teilweise cystisch-hämorrhagisch erweichtes und stark verschleimtes Tumorrezidiv des re. Schläfen- und Hinterhauptlappens mit vollständiger Zerstörung des letzteren und Übergreifen auf die hinteren Anteile des re. Parietallirns. Allgemeine Hirnenschwellung.

Histologisch. Außer der Zelldichte und Polymorphie auch Mitosen sowie deutliche Veränderung der Gefäßwände, stellenweise pathologische Ausschwitzungen („Paramyloid“), die vermutlich Bestrahlungsfolgen darstellen, und ausgedehnte Nekrosen, also ausgeprägte Zeichen der weiteren malignen Entartung des Tumors (Abb. 3 a—c).

Besprechung

Bei dem vorstehend mitgeteilten Fall handelt es sich nicht um eine Einzelbeobachtung, sondern lediglich um ein besonders eindrucksvolles Beispiel von maligner Entartung eines Astrocytoms. Während wir bei den übrigen Fällen diesen Prozeß zumeist nur in zwei Phasen histologisch verfolgen konnten, war hier die Möglichkeit gegeben, *drei Stadien* zu erfassen.

Der Primärtumor war einwandfrei als Astrocytom zu diagnostizieren (Abb.1). Die Länge der Anamnese mit Anfällen, die bereits 5 Jahre vor der ersten Operation bestanden, unterstreicht das zunächst nur langsame Tumorwachstum. Bis zur Entwicklung einer solchen Größe, daß schon bei der ersten Intervention ohne die Gefahr irreparabler Lähmungen eine vollständige Entfernung nicht mehr möglich war, benötigte die Geschwulst mindestens 5 Jahre (Anfallsdauer), wahrscheinlich aber noch wesentlich länger. Der Rezidivtumor hatte die etwa gleiche Ausdehnung bereits nach $1\frac{1}{2}$ Jahren, also in wesentlich kürzerer Zeit erreicht, und dieses eindeutig beschleunigte Wachstum fand auch im histologischen Bild seine Bestätigung (Abb.2). Trotz der nochmaligen, sicher wieder nur subtotalen, aber doch so radikal wie möglich durchgeführten Tumorentfernung und anschließenden Strahlentherapie lagen nach noch kürzerer Zeit, etwa einem Jahr, die klinischen Symptome für ein ausgedehntes zweites Rezidiv vor, dem die Patientin nach weiteren 6 Monaten erlag. Die Entdifferenzierung und das beschleunigte Wachstum zeigen sich im histologischen Bild des Sektionspräparates deutlich ausgeprägter als im ersten Rezidiv (Abb.3). Darüber hinaus sind besonders am Gefäßsystem die Bestrahlungseffekte erkennbar in Form von Wandveränderungen und stellenweise Substanzeinlagerungen, die von ZÜLCH als Paramyolid angesehen werden, während andere Autoren die Zusammensetzung dieser Stoffe offen lassen (DIHLMANN u.a.).

Bei der epikritischen Betrachtung erhebt sich zunächst die Frage, ob das Astrocytom auch ohne die Traumatisierung durch Operation und Bestrahlung eine derartige morphologische Umwandlung im Sinne der Malignisierung hätte durchmachen können. Eine befriedigende Antwort kann hierauf nicht gegeben werden. Es bleibt nur hervorzuheben, daß in Übereinstimmung mit der Länge der Anamnese der bei der ersten Operation entfernte Tumor bei intensiver Untersuchung durchgehend das typische Bild eines Astrocytoms und an keiner Stelle Hinweise für eine beginnende Entdifferenzierung bot. Er gehörte damit also sicher nicht in die kleine Gruppe von „Astrocytomen mit maligner Entartung“, auf welche ZÜLCH hingewiesen hat. Es bestanden also histologisch keine Anhaltspunkte für eine bereits präoperativ sich anbahnende Entdifferenzierung des Astrocytoms.

Sofern es nicht möglich ist, eine Geschwulst sicher radikal zu entfernen, führen Operation und Bestrahlung fraglos zu tiefgreifenden Veränderungen im Stoffwechsel des Resttumors, ohne daß uns auf diesem wichtigen Gebiet Einzelheiten bereits bekannt sind. Von der künftigen Fermentforschung dürfen am ehesten Aufschlüsse zu erwarten sein. Die hier mitgeteilte Beobachtung macht im übrigen deutlich, daß nicht allein äußere Einwirkungen (Operation, Bestrahlung), sondern auch Änderungen der hormonellen Situation tiefgreifenden Einfluß haben können. Mit dem Wiedereintritt der Menses nach einer sekundären Amenorrhoe von 2 Jahren kam es zu einer schlagartigen Verschlimmerung des neurologischen Bildes. Diese Akuität ist am ehesten durch beschleunigten Zerfall des Rezidivtumors zu erklären.

Die hier mitgeteilte und andere Beobachtungen regen zu der Diskussion an, ob ein bestimmter Typ des Astrocytoms in besonderem Maß zu maligner Entartung tendiert (z. B. der protoplasmatische Typ). Nach unseren eigenen Erfahrungen ergaben sich keine überzeugenden Beziehungen, allerdings werden die Aussagen dadurch erschwert, daß häufig in derselben Geschwulst mit unterschiedlichen Anteilen nebeneinander fibrilläre und protoplasmatische Partien anzutreffen sind, während der gigantocelluläre Typ des Astrocytoms in den Randabschnitten regelmäßig auch protoplasmatische Elemente enthält. In dem Primärtumor des hier berichteten Falles fand sich allerdings nicht eine derartige Typenvariabilität. Der Ansicht von GLOBUS, daß alle gutartigen Gliome maligne entarten, sofern der Patient nur ausreichend lange überlebt, möchten wir nicht uneingeschränkt zustimmen. Fälle mit Rezidivfreiheit selbst nach 15—20 Jahren sprechen allerdings nicht gegen diese Meinung, da in diesen Fällen mit einer tatsächlich radikalen Entfernung der Geschwulst gerechnet werden muß. Es bleibt aber ungeklärt, warum bei subtotaler Tumorexstirpation nur ein gewisser Prozentsatz postoperativ die Zeichen der Malignität annimmt.

Zusammenfassung

Es wird über eine 32jährige Patientin mit isomorph gebautem, zellarmen Astrocytom im rechten Schläfenlappen berichtet. Nach der subtotalen Entfernung der Geschwulst kam es in zunehmend kürzeren Zeitabständen zum ersten und zweiten Rezidiv, welche histologisch eine fortschreitende maligne Entartung aufwiesen. Die Bedeutung der Operationen, Strahlenbehandlung und hormonalen Vorgänge für die Entdifferenzierung des Astrocytoms wird diskutiert.

Literatur

- BAILEY, P., u. A. BRUNSWIG: Erfahrungen mit der Röntgenbehandlung der Hirngliome. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **161**, 214—217 (1938).
— M. C. SOSMAN, and A. VAN DESSEL: Röntgentherapy of Gliomes of the brain. *Amer. J. Roentgenol.* **19**, 203—264 (1928).

- BURMEISTER, H., u. F. WENDT: Zum Typenwandel in Rezidivgeschwüsten nach Exstirpation eines parasagittalen Meningeoms. *Zbl. Neurochir.* **22**, 196—208 (1962).
- BUSCH, E., and E. CHRISTENSEN: The three types of glioblastoma. *J. Neurosurg.* **4**, 200—220 (1947).
- COURVILLE, C. B., and K. M. ABBOTT: Malignant changes in cerebral ganglioglioma. *Proc. 2. Internat. Congr. of Neuropath.* London 1955, 1, 105—109 (1957).
- DAVIS, L., and S. L. GOLDSTEIN: The therapeutic use of the radioactive isotopes in intracranial tumors. *Ann. Surg.* **136**, 381—391 (1952).
- DERRY, E. M.: Remarks on effects of roentgentherapy upon gliomas. *Bull. neurol. Inst. N. Y.* **4**, 572—587 (1936).
- DIHLMANN, W.: Die Strahlenspätschäden im Zentralnervensystem und ihre Beziehungen zu Strahlenschädigungen in anderen Organen. *Med. Welt* **26**, 1375 bis 1380 (1961).
- DIEMATH, H. E.: Zum Verlauf der Glioblastomerkankung. *Neurochirurgia (Stuttg.)* **3**, 45—59 (1960).
- ETCKE, E. J.: Bindgewebige Substitution eines Oligodendrogioms nach Röntgenbestrahlung. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **169**, 273—280 (1952).
- ELVINGE, A. R., and A. MARTINEZ-GOLL: Long-term follow-up of 106 cases of astrocytoma, 1928—1939. *J. Neurosurg.* **13**, 230—243 (1956).
- FISCHER, A. W., u. H. HOHLFELDER: Lokales Amyloid im Gehirn. *Dtsch. Z. Chir.* **227**, 475—483 (1930).
- FRAZIER, C. H., B. J. ALPERS, E. P. PENDERGRASS, and G. W. CHAMBERLIN: The effects of irradiation on gliomas. *Amer. J. Roentgenol.* **38**, 203—236 (1937).
- GLOBUS, J. H.: Umwandlung gutartiger Gliome in bösartige Spongioblastome. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **134**, 325—360 (1931).
- HAGENBUCHNER, K.: Zum Verlauf der Hemisphärenpendymome. *Zbl. Neurochir.* **22**, 348—355 (1962).
- HYSLOP, G. H., and M. LENZ: Radiation treatment of glioma of the brain. *Amer. J. med. Sci.* **176**, 42—61 (1928).
- KINDT, PH.-M.: Röntgenschäden nach Bestrahlung medianer Hirngewächse. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **191**, 55—72 (1953).
- KOHLEE, A.: Über die Bestrahlung von Hirntumoren. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **162**, 383 (1950).
- LORENZ, R.: Erfahrungen auf dem Gebiete der Röntgenbestrahlung bei Hirntumoren. *Zbl. Neurochir.* **9**, 209—215 (1949).
- MARBURG, O.: Pathologische Untersuchungen über Einwirkung von Röntgenbestrahlung auf Hirntumoren. *Arch. Neur. Inst. Univ. Wien* **30**, 171—184 (1928).
- MÜLLER, W.: Änderung des Gewebscharakters nicht radikal operierter Gliome. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **148**, 469—477 (1933).
- NETZKY, M., J. SHAPIRO, M. HOFFMANN, B. CORSENTINO, J. FREID, and H. ZIMMERMANN: The effects of single doses of roentgenradiation on experimental induced gliomas with a critical review of the effects of roentgenradiation on gliomas in man. *Amer. J. Roentgenol.* **76**, 351 (1956).
- O'CONNEL, J., and A. BRUNSCHWIG: Observations on the roentgen treatment of intracranial gliomata with especial reference to the effects of irradiation upon the surrounding brain. *Brain* **60**, 230—258 (1937).
- OSTERTAG, B.: Grundsätzliches über die Einteilung der Hirngeschwüste und deren praktische Bedeutung. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **67**, 266—272 (1933).
- RALSTON, B. L.: Hemispherectomy and Hemithalamectomy in man. *J. Neurosurg.* **19**, 909—912 (1962).

- RÜSKEN, W.: Therapeutische Beeinflussung gliomatöser Hirngeschwülste durch Röntgentiefenbestrahlung. Strahlentherapie **67**, 205 (1940).
- SACHS, E.: The treatment of glioblastomas with radium. Neurosurgery **11**, 119—121 (1954).
- SCHEINKER, J. M.: Zur Frage der diffusen Glioblastome des Gehirns. Dtsch. Z. Nervenheilk. **145**, 54—69 (1938).
- SCHERER, H. J.: The forms of growth in gliomas and their practical significance. Brain **63**, 1—35 (1940).
- TANSLEY, K., and C. W. WILSON: Some observations on the effect of X-radiation on experimental gliomata in mice. Radiology **49**, 66—71 (1947).
- TARLOV, I. M.: Effect of roentgenotherapy on gliomas. Arch. Neurol. (Chic.) **38**, 513—536 (1937).
- TICE, G. M., and N.-W. IRVING: Roentgenotherapy supplementing surgery in the treatment of gliomas. J. Neurosurg. **7**, 509—520 (1950).
- TOOTH, H. H.: Some observations on the growth and survival period of intracranial tumours. Brain **35**, 61—108 (1912).
- WALTER, W., u. W. MÜLLER: Histologische Veränderungen an röntgenbestrahlten Gliomen. Zbl. Neurochir. **19**, 79—90 (1959).
- WEIL, A., and M. P. ROSENBLUM: Astrocytoma of fifteen years' duration. J. Neuropath. exp. Neurol. **11**, 409—420 (1952).
- WITHAUT, H.: Klinische Untersuchungen zur Frage einer biologisch-prognostischen Einteilung der Astrozytome des Großhirns unter Zugrundelegung der histologischen Klassifikation nach dem Prinzip des „grading“. Ärztl. Wschr. **14**, 725—730 (1959).
- ZEMANN, W.: Zur Frage der Röntgenstrahlenwirkung am tumorkranken Hirn. Arch. Psychiat. Nervenkr. **182**, 713 (1949).
- ZÜLCH, K. J.: Über die Strahlensensibilität der Hirngeschwülste und die sogenannte Strahlen-Spätnekrose des Hirns. Dtsch. med. Wschr. **85**, 293—298 (1960).
- Pathologische Anatomie der raumbeengenden intracranialen Prozesse. Handbuch Neurochir., Bd. III. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1956.
- , u. F. PINTO: Zur Klassifikation polymorpher Gliome. Zbl. Neurochir. **13**, 28—40 (1953).

Dr. B. BINGAS und Privatdozent Dr. A. SCHULZE,
Neurochirurgisch-Neurologische Klinik der Freien Universität Berlin im Städt.
Krankenhaus Westend, 1 Berlin 19 (Charlottenburg), Spandauer Damm 130