

(Aus dem Pathologischen Laboratorium der Schottischen Irrenanstalten und der
Abteilung für Neuropathologie, Universität Edinburgh
[Direktor: Dr. med. F. E. Reynolds].)

Über die Pathologie der Gliome.

Von

Dr. med. F. E. Reynolds und Dr. med. James K. Slater.

Mit 11 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 28. April 1931.)

Im Jahre 1929 haben wir zwei Fälle von Gliomen veröffentlicht, die vom Standpunkte der Struktur einen großen Gegensatz zueinander aufwiesen.

In einem dieser Fälle, einem Gliom des Rückenmarkes, haben wir gezeigt, daß die Geschwulst aus einem Syncytium besteht; nirgends hat Bildung individueller Zelleinheiten stattgefunden. In dem anderen Falle, einem großen Gehirngliom, zeigten wir, daß, während die tätig sich erweiternden und neulich geformten Teile aus einem Syncytium (Abb. 1) und aus Zellen bestanden, die als Prototyp die Spongioblasten des sich entwickelnden Neuralrohres (Abb. 2) hatten, die älteren Teile des Neoplasma aus Astrocyten zusammengesetzt waren, welche eine hohe strukturelle Vollkommenheit erreicht hatten (Abb. 3).

Die Erklärung des letzteren Falles, in welchem alle Stufen der strukturellen Differenzierung von der einfachsten Form der Neuralgie, nämlich des Syncytiums, bis zur höchst verwickelten, nämlich der Astrocyte, gezeigt wurden, war selbstverständlich nach Richtlinien fortschreitender Spezialisierung zu machen.

H. S. Steensland beschrieb im Jahre 1906 und *R. Stumpf* im Jahre 1911 syncytial Teile der Gliome; *D. Veszprémi* zeigte im Jahre 1913 daß solche Struktur besonders in den peripheralen Teilen der Geschwulst zu finden ist.

Seit wir die hier erwähnten Fälle studiert hatten, haben wir Gelegenheit gehabt, 13 andere Gliomfälle zu untersuchen. Folgende pathologisch wichtige Punkte wurden bei diesen Fällen besonders untersucht: 1. die Art, in welcher die Gliome wachsen, 2. die Reaktion auf das umgebende Gehirngewebe, 3. das Auftreten von Nekrose, 4. das Auftreten von Blutungen. Da diese Punkte die allgemeine Pathologie der Gliome

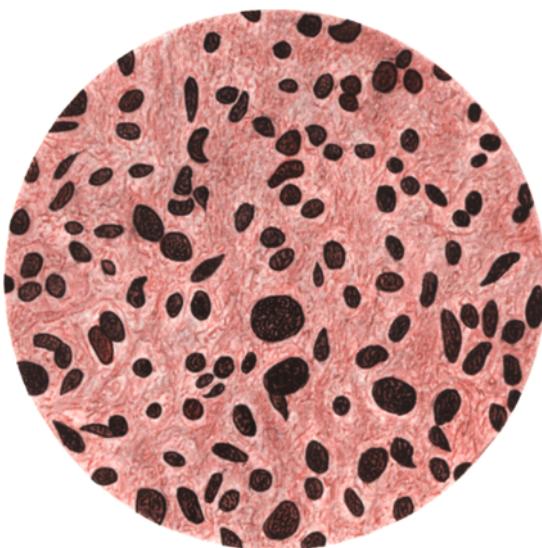


Abb. 1. Vom Rande eines Glioms. Die Struktur ist die eines Syncytiums, keine individuellen Zellen haben sich abgesondert. Die Gewächskerne sind groß und zahlreich. (Gefrierschnitt, imprägniert nach *Hortegas Silbercarbonatmethode*.)



Abb. 2. Nahe dem Rande desselben Glioms (Abb. 1). Zelleinheiten haben sich abgesondert; sie sind länglich und ähneln den Spongioblasten eines sich entwickelnden Neuralrohres. (Gefrierschnitt, imprägniert nach *Hortegas Silbercarbonatmethode*.)

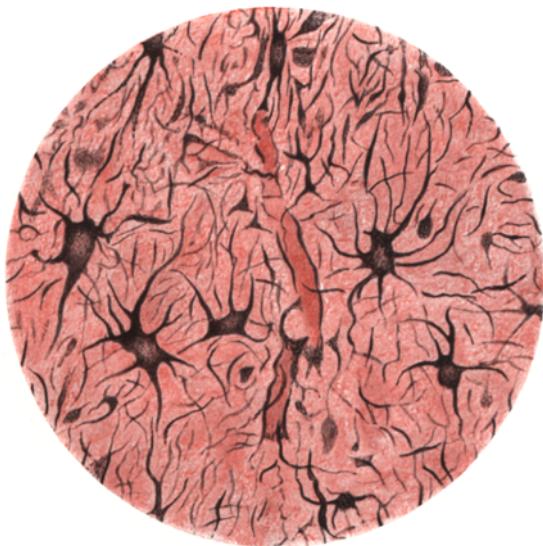


Abb. 3. Aus dem mittleren älteren Teile desselben Glioms wie Abb. 1 und 2. Die Gliomastrocyten sind groß und zahlreich und haben einen hohen Grad von struktureller Vollkommenheit erreicht.
(Gefrierschnitt, imprägniert nach *Cajals* Goldchloridsublimatmethode.)



Abb. 4. Nahe dem syncytialen Rande eines Glioms. Zellen haben sich abgesondert und einige von diesen haben eine Stufe erreicht, auf der sie als Astrocyten bezeichnet werden können, doch sind sie bei weitem noch nicht reif. Ein Teil des Syncytiums ist geblieben und dies wird durch die schwach imprägnierten Kerne, um welche sich kein Zellkörper abgesondert hat, angezeigt. (Gefrierschnitt, imprägniert nach *Cajals* Goldchloridsublimatmethode.)

betreffen, haben wir zu diesem Zwecke die zwei schon veröffentlichten Fälle einbegriﬀen.

Wir wünschen Herrn Prof. Dr. med. *Edwin Bramwell* der Royal Infirmary in Edinburgh und unseren Kollegen der pathologischen Abteilung unseres Dank dafür auszusprechen, daß sie uns das Material zur Verfügung gestellt haben.

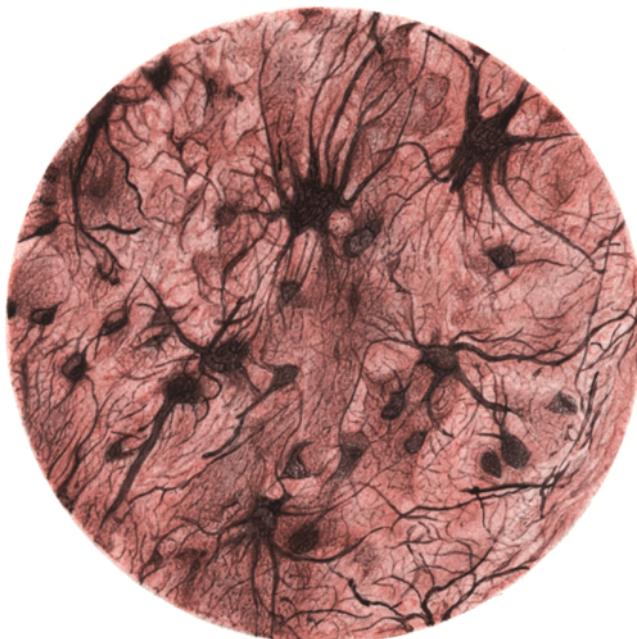


Abb. 5. Dieser Teil eines Glioms stammt aus der Nähe des syncytialen Randes. Astrocyten haben sich abgesondert; sie sind dem Grade der erreichten strukturellen Vollkommenheit nach verschieden. Etwas von dem Syncytium ist noch geblieben. (Gefrierschnitt, imprägniert nach Cajals Goldchloridsublimatmethode.)

1. Die Art des Wachstums der Gliome.

In 13 von den 15 Fällen dieser Reihe war der Rand dieser Neubildung entweder aus einem reinen Syncytium oder aus einem Syncytium, von dem sich individuelle Zellen absonderten, zusammengesetzt. In keinem der letzten Fälle hatte die Absonderung einen Grad erreicht, bei welchem die Astrocyten einen hohen Grad der Vollkommenheit nahe kamen. Im Gegenteil, die Astrocyten waren sehr unreif und besaßen nur wenige kurze Fortsätze; überdies waren nicht nur viele dieser Zellen von spongioblastischem Typus, sondern auch viel von dem Protoplasma hatte nichts abgesondert (Abb. 4 u. 5).

In der Mehrzahl dieser Fälle sind also die Gliome als ein Syncytium gewachsen. In dem Syncytiumteile waren die Kerne sehr zahlreich

und, obgleich sie in Größe sehr verschieden waren, waren sie alle sehr groß und hyperchromatisch; viele von ihnen zeigten Karyorexis (Abb. 6).

Es mag hier bemerkt werden, daß abgesehen von der Tatsache, daß der Bau der Kerne des Gewächses typisch diejenige der Kerne einer proliferativen Phase war, auch anderes Zeugnis tätigen Wachstums vorhanden war. Vorher vorhandene Astrocyten des Gehirngewebes wurden in der Randzone des Syncytiums gesehen und diese erfuhrten eine

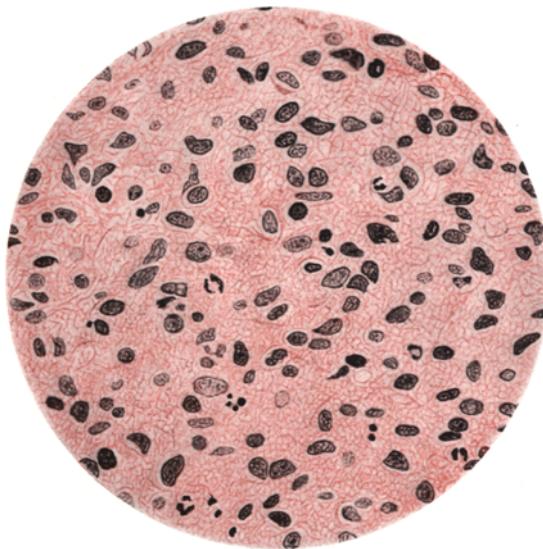


Abb. 6. Aus dem syncytialen Rand eines Glioms. Die neoplastischen Kerne sind groß und zahlreich; viele zeigen Karyorrhexis. (Mit Hämatoxylin und Eosin gefärbter Paraffinschnitt.)

rasche Zersetzung; außerdem waren neokrobiotische Veränderungen in den nicht zum Gewächs gehörige Astrocyten der Nachbarschaft vorhanden, aber außerhalb der Grenze des gliomatösen Syncytiums. In den Teilen in denen diese Erscheinungen vorhanden waren, konnte kein Zweifel sein, daß die Geschwulst im Wachsen begriffen war.

Es ist leicht zu verstehen, warum diese Gliome, welche als ein Syncytium wachsen, durch Infiltration sich in das umgebende Gewebe verbreiten und warum, infolge dessen, es bei Untersuchungen mit bloßem Auge oft schwierig oder unmöglich ist, eine scharfe Grenze zwischen der Geschwulst und dem umgebenden Gewebe zu finden.

Während Infiltration eine häufige Art der Verbreitung der Gliome ist, haben mikroskopische Studien unserer Reihe gezeigt, daß in gewissen Fällen, oder allenfalls in gewissen Teilen der untersuchten Gliome der syncytiale Rand vom umgebenden Gehirngewebe scharf abgegrenzt ist; ferner, daß dieses zusammengedrückt ist und die Astrocyten darin eine

längliche Form angenommen haben und ihre Längsachsen parallel zum Rande der Geschwulst sind (Abb. 7). Diese Erscheinung wird dadurch verursacht, daß das Gliom durch Ausdehnung wächst. *Hugo Ribbert* hat diese Methode der Vergrößerung erkannt und schreibt die ausdehnungsartige Form des Wachstums jenen verhältnismäßig seltenen Gliomen zu,



Abb. 7. Der untere Teil des Feldes besteht aus dem syncytialen Teile eines Glioms. Im oberen Teile ist Gehirngewebe, das von der Geschwulst noch nicht angegriffen wurde. Das Feld beleuchtet beide Arten des Wachstums: die durch Ausdehnung und die durch Eindringen; der Rand ist ziemlich scharf abgegrenzt, die vermehrten (nicht neoplastischen) Astrocyten am Rande der Geschwulst sind länglich und ihre Längsachsen sind parallel zum Rande (Wachstum durch Ausdehnung). Andererseits wurden einige Astrocyten von der vorrückenden Geschwulst angegriffen (Wachstum durch Infiltration) und zeigen verschiedene Stufen des Zerfallses. Die Astrocyten nahe dem neoplastischen Rand, die noch nicht von der Geschwulst angegriffen wurden, zeigen nekrotische Veränderungen. (Gefrierschnitt, imprägniert nach *Cajals* Goldchloridsublimatmethode.)

bei welchen bei einer Untersuchung mit bloßem Auge eine scharfe Abgrenzung zwischen dem Geschwulstgewebe und dem umgebenden Gehirngewebe sich zeigt.

Bei zweien der 15 Fälle unserer Reihe war der untersuchte Rand nicht syncytial. Obgleich in beiden Fällen die Faserbildung ein markanter Zug war, unterschieden sie sich doch wesentlich in vielen Richtungen voneinander.

Im ersten Falle machte die Geschwulst erst drei Wochen vor dem Tode Erscheinungen. Bei der Obduktion fand man, daß sie einen großen

Teil der linken Großhirnhälfte einnahm und durch das Rostrum des Corpus callosum in die rechte Halbkugel durchgedrungen war; beträchtlich starke Nekrose mit Cystenbildung war eingetreten und kleine Blutungen waren zahlreich; weiterhin bemerkte man, daß das Geschwulstgewebe etwas faserig aussah.

Mikroskopisch untersuchte Stücke der Randteile zeigten kein Syncytium; sie waren aus Astrocyten und groben Fasern zusammengesetzt.



Abb. 8. Ein Teil eines Glioms, entnommen nahe dessen Rande. Die Geschwulst besteht aus großen unreifen Astrocyten mit dicken Fortsätzen und groben Fasern. Obwohl diese Geschwulst dem „faserigen“ Typus der Gliome zugeteilt werden kann, ist es klar, daß sie von der in Abb. 9 gezeigten sehr verschieden ist. (Gefrierschnitt, imprägniert nach *Cajals* Goldchloridsublimatmethode.)

Die Astrocyten waren unreif und groß; ihre Fortsätze waren dick und einige von diesen von großer Länge (Abb. 8). Viele Astrocyten hatten zwei und sogar mehr Kerne. In den Mittelteilen war viel Gewebe nekrotisch; in den lebenden Teilen waren die Astrocyten reifer, und die Fasern, obwohl noch grob, waren von viel kleinerem Durchmesser als die der Randteile.

Die Astrocyten im die Geschwulst umgebenden Gehirngewebe hatten sich reichlich vermehrt. Dies machte es unmöglich, mit Gewißheit zu sagen, ob einzelne Astrocyten an der Grenze der Geschwulst angehörten oder nicht. Ganz abseits der Geschwulstzone zeigte sich Amitose in den früher vorhandenen Astrocyten und gewisse Erscheinungen

in den Geschwulstzellen schienen darauf hinzuweisen, daß sie im Begriffe waren, einen ähnlichen Vorgang durchzumachen. Die Geschwulstzellen waren aber so zahlreich, erschien oft in Gruppen, in denen sie so nahe beisammen waren und eine so große Abweichung von dem Bau der „normalen“ Astrocyten zeigten, daß meist nur eine Annahme, und zwar keine bestimmte, bezüglich des Erscheinens der Amitose in den Geschwulstzellen gemacht werden konnte.

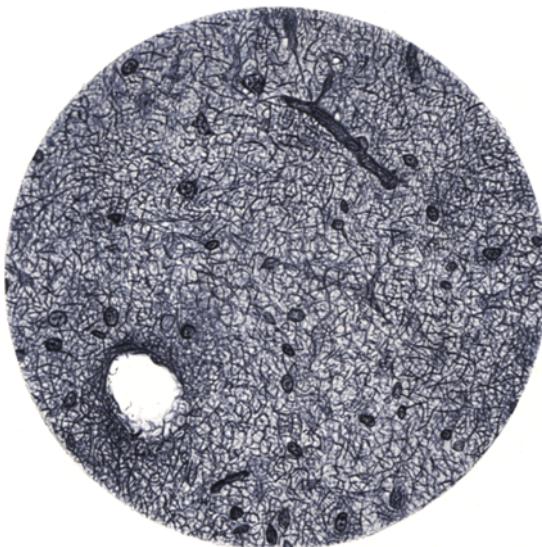


Abb. 9. Ein Teil eines Glioms, entnommen nahe dem Rande. Die Geschwulst ist ruhend geworden und besteht durchaus aus einem dichten Filz feiner Neurogliafasern. Die Kerne des Gewächses sind gering an Zahl. (Gefrierschnitt, gefärbt nach *Holzers* krystallvioletter Methode.)

Der zweite Fall des Glioms von faserigem Typus erzeugte die ersten Symptome 12 Monate vor dem Tode. Während der letzten 5 oder 6 Lebenswochen während der Beobachtung im Spital machten die Anzeichen der Gehirnschädigung keinen Fortschritt und waren derart, daß eine Diagnose auf Geschwulst nicht mit Bestimmtheit gemacht werden konnte. Tod erfolgte auf Grund eines akuten, linksseitigen Lungenödems.

Bei der Obduktion wurde eine große Krebsgeschwulst an der hinteren Magenwand gefunden, aber man fand keine sichtbare Ausdehnung in die angrenzenden Lymphknoten oder in der Leber. Eine Geschwulst, ungefähr 5 cm im Durchmesser wurde in der Nachbarschaft der rechten Thalamus gefunden; sie war scharf abgegrenzt, zeigte keine Nekrose; war gefäßlos und bei Berührung so hart, daß man zu der Diagnose geneigt war, daß sie ein Fibrom sei.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der uns übergebenen Teile wurde gefunden, daß die Gehirngeschwulst aus einem dichten Filz

feiner neuroglischer Fasern zusammengesetzt war. Die Geschwulstkerne waren von mäßiger Anzahl, waren ziemlich regelmäßig über das mikroskopische Feld verteilt, waren abgerundet und von ziemlich regelmäßiger Größe (Abb. 9). Mit Gold imprägnierte Schnitte zeigten gelegentlich einen Astrocyten, welcher einen hohen Grad struktureller Vollkommenheit erreicht hatte, aber um die meisten Zellkerne herum war kein Zellkörper sichtbar. In der Umgebung des Glioms war etwas Gliose vorhanden; diese erschien in Flecken und war nicht verbreitet.

Der Fall war deshalb der eines Glioms, in dem die Astrocyten zahlreiche Fasern gebildet und dann eine regressive Veränderung erfahren hatten. In dieser Beziehung haben sie sich deshalb genau so verhalten, wie nicht-neoplastische Astrocyten unter Bedingungen, die schließlich zur Gliose führen. Es waren weder in der Geschwulst noch im umgebenden Gehirngewebe irgendwelche Anzeichen von Wirksamkeit und der Fall war zweifellos ein Beispiel eines ruhenden Glioms.

Ein Gliom kann durchaus aus einem Syncytium bestehen. Einer der veröffentlichten Fälle, auf den wir uns in der Einleitung bezogen haben, und zwar der eines Halsrückenmark-Glioms, ist ein Beispiel für diesen Typus. Unsere Reihe enthält einen anderen, ähnlichen Fall von Halsgliom.

In diesen beiden Fällen wuchs die Geschwulst schnell, die Kranken lebten nur 6 bzw. 8 Monate nachdem die ersten Anzeichen erschienen waren. Dies kann leicht verstanden werden, da die syncytiale Geschwulst beinahe ihre ganze Energie dem Wachstum und keine der Differenzierung widmet.

Ein Fall der Reihe zeigt aber die Tatsache, daß sogar ein syncytiales Gliom zu wachsen aufhören und eine Anzahl von Jahren ruhend verbleiben kann. Obgleich wir bereit sind zu glauben, daß dies eine Ausnahme ist, ist der Fall vom Gesichtspunkte der Geschwulstpathologie so lehrreich, daß wir folgenden kurzen Auszug geben:

J. H., Bergmann, 42 Jahre alt, erste Anfälle Dezember 1924. Im nächsten Februar in die innere Klinik, Prof. Dr. med. *Edwin Bramwells* aufgenommen (Royal Infirmary Edinburgh). Nach Krankheitsgeschichte, Wesen der Anfälle und der Untersuchung wurde eine Geschwulst in der Umgebung des Gyrus centralis posterior diagnostiziert. Der Patient blieb drei Wochen im Spital und hatte während dieser Zeit zwei Anfälle. Dann nach Hause entlassen und mit Luminal behandelt. Abnahme der Anfälle an Zahl und Stärke, ziemlich gutes Befinden bis Dezember 1928. Dann Zunahme der Anfälle und starker Kraftverlust in der rechten Hand.

Am 31. 1. 29 abermals, in halb bewußtlosem Zustande ins Spital aufgenommen mit schlaffer Lähmung der rechten Seite.

Am Abend des 5. Februar Gehirnblutung und Tod am folgenden Morgen.

Leichenbefund: ziemlich gut begrenzte Geschwulst von ungefähr 3 cm Durchmesser in und unmittelbar unter der Gehirnrinde in der Nachbarschaft des linken Gyrus centralis posterior; Mitte der Geschwulst cystisch, Randteile fest und hart. Eine zweite Geschwulst in der Gegend des linken Pedunculus cerebri in der die tödliche Blutung erfolgt war.

Mikroskopischer Befund: Geschwulst im Gyrus centralis posterior aus einem Syncytium gebildet; nirgends in ihr individuelle Zellen abgesondert. In der Umgebung Glioseflecken eine unvollkommene Kapsel bildend; die Astrocyten der Umgebung ohne Anzeichen von Wucherung.

In der zweiten Geschwulst Astrocyten, die einen hohen Grad struktureller Selbständigkeit erreicht hatten.

Es wurde erwähnt, daß in gewissen Fällen unserer Reihe Astrocyten gezeigt wurden, welche aus dem Geschwulstsyncytium sich absonderten; überdies hatten in gewissen Fällen die Geschwulstastrocyten einen hohen Grad struktureller Vollkommenheit erreicht.

Es entsteht die Frage: Erfahren diese Geschwulstastrocyten eine weitere Vermehrung und erzeugen sie auf diese Weise Tochterzellen? Wir können auf diese Frage keine bestimmte Antwort geben. Mehrere Schwierigkeiten erheben sich gegen die Lösung dieses Problems. Nekrose ist so verbreitet, daß es oft unmöglich ist, den genauen Grad der strukturellen Entwicklung zu zeigen, welchen die wesentlichen Teile der älteren Teile vieler Gliome erreichten. In den wenigen Fällen der Reihe, in denen Geschwulstastrocyten von einem hohen Grade struktureller Vollkommenheit in den älteren Teilen gezeigt worden waren, waren sie nicht nur groß, sondern auch zahlreich. Dies ist aber in Übereinstimmung mit der auf unseren Schnitten sichtbaren Tatsache, daß, wenn Zelleinheiten aus dem Geschwulstsyncytium sich absondern, eine große Anzahl von individuellen Zellen gebildet wird.

Es ist eine wohlbekannte Tatsache, daß der nicht-neoplastische Astrocyt in einem bemerkenswerten Grade die Macht besitzt, sich zu vervielfältigen, und in vielen Fällen von Gehirnschädigung tritt Wucherung nicht nur sehr rasch auf, sondern verbreitet sich auch verhältnismäßig weit um die Schädigung herum; als Ergebnis sind neugeformte Astrocyten in großer Anzahl vorhanden. Teilung der Astrocytenkerne findet nur durch Amitose statt. Dies ist eine von allen Forschern allgemein angenommene Tatsache und unsere Erfahrung bestätigt sie. Wir haben nie Mitose bei Astrocyten beobachtet, wie schnell sie auch sich vermehren mögen.

Es ist keineswegs leicht, im menschlichen Gewebe, das bei Obduktion gewonnen wurde, mit unbedingter Gewißheit die verschiedenen Stufen der Amitose in nicht-neoplastischen Astrocyten zu zeigen, auch wenn sie sich im Zustande der Wucherung befunden hatten. Es ist daher leicht zu verstehen, daß die Schwierigkeit bei der Untersuchung neoplastischer Astrocyten unter den angedeuteten Umständen viel größer ist.

Es mag vorgebracht werden, daß Wachstum durch Ausdehnung eine Vermehrung der neoplastischen Zellen anzeigen, die tief an der Grenze liegen. Solche Folgerung würde aber falsch sein. Das Syncytium selbst kann einen beträchtlichen Druck erzeugen; in einem unserer Fälle, einem Halsgliom, das durchaus aus einem Syncytium bestand, war die Geschwulst in die pia-arachnoiden Räume eingedrungen und hatte die

Dura mater vor sich hergeschoben und tiefe Säcke zwischen den Ansätzen mehrerer Wirbel vorgestoßen.

Wir sind geneigt zu glauben, daß in den Gliomen, die einen syncytialen Rand haben, eine Ausdehnung des Gewächses größtenteils durch eine Vermehrung des syncytialen Protoplasmas und nicht durch eine Teilung der ausgesonderten Zellen eintritt.

2. Vermehrung der Astrocyten in den Teilen, welche den Gliomen anliegen.

In jedem Falle der Reihe hat Vermehrung der Astrocyten in dem das Gliom umgebenden Gewebe stattgefunden.

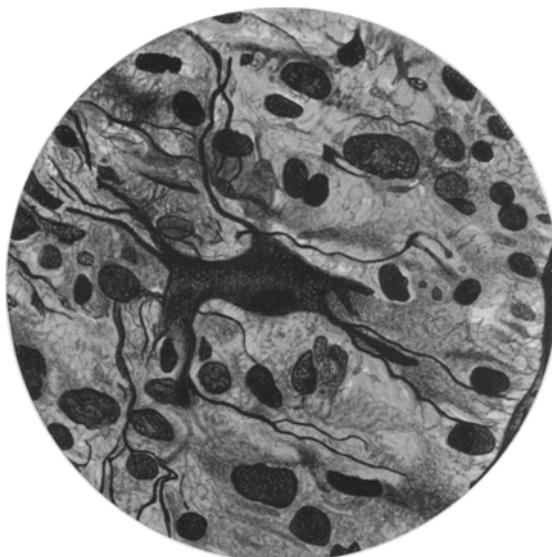


Abb. 10. Aus dem Randteile eines Glioms. Ein nicht neoplastischer Astrocyt ist von dem wachsenden syncytialen Rande der Geschwulst eingeschlossen worden; er ist geschwollen und die Fortsätze im Zerfallen begriffen – „Clasmatodendrose“. (Gefrierschnitt, imprägniert nach Cajals Goldchloridsublimatmethode.)

Es ist schon erwähnt worden, daß in den zwei Fällen von ruhender Geschwulst, und zwar dem eines syncytialen Glioms und dem eines faserigen Glioms, die umgebende Reaktion aufgehört hatte und die vermehrten Astrocyten Fasern gebildet und sich zurückgezogen hatten. In den anderen 13 Fällen war das Neoplasma im Wachstum und die umgebenden Astrocyten in Vermehrung begriffen. Vor dem vorrückenden Gewächs rückte eine Zone sich vermehrender Astrocyten vor und als der vorrückende Rand des Glioms sie ergriff, erfuhren sie nekrobitische Veränderungen, die zu ihrem Zerfall und Verschwinden führten. (Abb. 7 und 10). Diese Erscheinung ist genau dieselbe wie bei allen Fällen sich verbreitender, zerstörender Schädigung des zentralen Nervensystems.

Es wurde gefunden, daß die Vermehrung der normalen Astrocyten auf einer Fläche auftrat, die sich weit vom neoplastischen Rande ausdehnte, und überdies die Vermehrung eine reichliche war (Abb. 11). Bei der Veröffentlichung des Falles des Halsglioms, auf den wir uns in der Einleitung dieser Arbeit bezogen haben, haben wir auf die Tatsache hingewiesen, daß die Vermehrung der umgebenden Astrocyten nicht ein Übergang dieser Zellen zu einer neoplastischen Phase war. Weiter haben

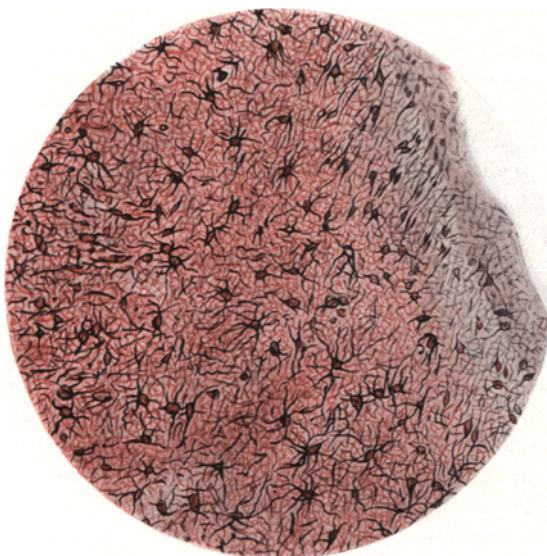


Abb. 11. Aus dem Gehirn in einiger Entfernung vom wachsenden syncytialen Rande eines Glioms. Die vorherbestehenden (nicht-neoplastischen) Astrocyten haben sich stark und über eine große Fläche vermehrt. Die neu gebildeten Astrocyten sind nicht nur zahlreich, sondern auch groß. Im rechten oberen Teile des Feldes ist die Membrane limitans superficialis zu sehen. (Gefrierschnitt, imprägniert nach Cajals Goldechloridsubilmatmethode.)

wir unsere Meinung dahin abgegeben, daß die Vermehrung nicht ein Ausdruck eines Verteidigungsmechanismus von seiten des umgebenden nicht-neoplastischen Gewebes, sondern ein Beispiel des allgemeinen Gesetzes ist, daß, wo immer Schädigung oder Zerstörung des Gewebes stattfindet, eine Vermehrung derjenigen Zellen, welche das Vermögen der Teilung behalten haben, eintritt. Das Studium der gegenwärtigen Reihe bestätigt sowohl diese Behauptung als auch diese Meinung.

Wir haben gefunden, daß sowohl der faserige als auch der protoplasmatische Typus der Astrocyten in der Umgebung des Glioms sich vermehrte.

Aus dem Vorhergesagten ist zu ersehen, daß Astrocytenvermehrung auch in der Umgebung anderer Neoplasmen, nicht nur in der von Gliomen auftritt. Wir haben zwei Fälle sekundären Gehirnkrebses untersucht. Beide zeigten Vermehrung der umgebenden Astrocyten, obwohl in

keinem der zwei Fälle diese Erscheinung so ausgesprochen oder verbreitet war wie bei denen der Gliome; die Vermehrung war nur in einigen kleinen Flecken in der Nachbarschaft der Neubildung aufgetreten.

Wir haben einen dritten Fall von Nichtgliomgewächs untersucht. Dieses trat bei einem Patienten von 13 Jahren auf und war aus runden Zellen mit großen hyperchromatischen Kernen zusammengesetzt, welche in Größe wenig wechselten. Das Neoplasma mag ein Neurocytom gewesen sein, aber als es nach der *Groß-Bielochowskischen* Methode imprägniert wurde, zeigten sich keine Nervenfortsätze und da die Zellen keine anderen strukturellen Unterschiede zeigten, welche es ermöglichten, ihre Art zu bestimmen, ziehen wir es vor, es mit dem unbestimmten und umfassenden Ausdruck „teratomähnliches“ Gewächs zu klassifizieren. In diesem Falle war die Astrocytenvermehrung verbreitet und reichlich. Die starke Vermehrung der Astrocyten in der Umgebung der Geschwulst ist wahrscheinlich dem Alter des Patienten zuzuschreiben; Wachstum ist ein charakteristischer Zug der Jugend, und fortschreitende Veränderungen in Zellen sind oft in den frühen Lebensjahren mehr ausgesprochen.

Vom diagnostischen Standpunkte ist die Wichtigkeit der Erkenntnis sekundären Vermehrung der „normalen“ Astrocyten in der Umgebung des Glioms selbstverständlich. Bei der Untersuchung kleiner Stücke des Gewebes von Teilen, welche diese Erscheinung zeigen — und es ist oft nur ein sehr kleines Stück Gewebe, das der operierende Chirurg dem Pathologen für dessen Bericht zur Verfügung stellen kann — kann leicht die irrite Schlußfolgerung gemacht werden, daß das Gewebe neoplastisch und das Gliom deshalb aus Astrocyten zusammengesetzt sei, die einen hohen Grad struktureller Vollkommenheit erreicht hatten. Überdies muß man in dieser Beziehung sich erinnern, daß viele nicht-neoplastische Astrocyten im Zustande schneller Vermehrung eine viel größere Abweichung vom „normalen“ Bau zeigen, als viele neoplastische Astrocyten. Deshalb kann nach dem Studium der Einzelzelle nicht festgestellt werden, ob sie neoplastisch ist oder nicht; ihre diesbezügliche Art kann nur nach ihrer Lage in bezug auf das Neoplasma und das nicht neoplastische Gewebe diagnostiziert werden.

3. Auftreten der Nekrose.

In den zentralen, älteren Teilen des Glioms ist Nekrose eine gewöhnliche Erscheinung und ist gewöhnlich so ausgedehnt, daß sie mit unbewaffnetem Auge erkennbar ist. Infolge Verflüssigung des nekrotischen Gewebes können Cysten entstehen; ihre Wände bestehen aus Gewächsgewebe. Diese Veränderungen sind so sehr anerkannt, daß sie seit langem als eine charakteristische Erscheinung der Gliome betrachtet werden.

Nekrose mit Cystenbildung tritt nicht nur in Gliomen auf, die abgesonderte Elemente enthalten, sondern auch in denen, die gänzlich

aus Syncytium bestehen. Einer unserer Fälle von Halsgliom und das syncytiale Gliom des Gyrus centralis posterior sind Beispiele dieser Erscheinung.

Mikroskopische Flächen von Nekrose waren häufig in den wachsenden syncytialen Rändern der Gliome unserer Reihe vorhanden. Weiterhin, da zahlreiche zerfallende Kerne in diesen Teilen der Geschwulst gefunden wurden, waren nekrotische Veränderungen durch das ganze Syncytium verbreitet.

Zuletzt erscheint Nekrose in dem nicht-neoplastischen Gewebe das an ein wachsendes Gliom angrenzt und in welches das Gewächs noch nicht eingedrungen ist. Viele Fälle unserer Reihe gaben ein Beispiel der Nekrose und des Zerfalles der vermehrten nichtneoplastischen Astrocyten in der dem Syncytium angrenzenden Zone.

Thrombose der Blutgefäße mit folgender Verminderung der Blutzufuhr ist wahrscheinlich ein Faktor beim Zustandekommen der starken Nekrose in der Substanz des Glioms. Im allgemeinen ist aber die in der Geschwulst auftretende Nekrose nicht einzige und allein von der Verminderung der Blutzufuhr abhängig; ein anderer oder andere, bis jetzt unbestimmbare Faktoren kommen zur Wirkung. Gewiß können weder die kleinen Flächen der Nekrose und die Zerstörung der Kerne, welche durch den ganzen syncytialen Rand eines Glioms auftreten, noch die Zerstörung der Astrocyten in der unmittelbaren Umgebung durch eine bloße Störung der Blutzufuhr erklärt werden. In einem anderen veröffentlichten Werke haben wir die Vermutung ausgesprochen, daß beim schnellen Wachstum der Geschwulst der Mechanismus für die Abfuhr der verbrauchten Stoffwechselprodukte in Gehirn und Rückenmark nicht für eine so vielfach größere Menge als die unter gewöhnlichen Umständen übliche aufkommen kann. Folglich werden die das Gewebe badenden Flüssigkeiten und die Flüssigkeit in den die Blutgefäße umgebenden Räumen mit diesen verbrauchten Stoffen gesättigt. Weiterhin haben wir die Aufmerksamkeit auf die wohlerwiesene Tatsache gelenkt, daß die chemische Zusammensetzung dieser verbrauchten Stoffe der Geschwulstzellen von denen des normalen Gewebes abweicht.

Es erscheint als billig zu vermuten, daß die Anwesenheit eines Überschusses an verbrauchten Stoffwechselprodukten, vielleicht zusammen mit ihrer geänderten chemischen Zusammensetzung, nicht nur für die Schädigung des Gefäßendothels, welche der Thrombose vorangeht, sondern auch für die Nekrose im syncytialen Rande und in dem darangrenzenden Hirngewebe verantwortlich ist.

4. Das Auftreten von Blutungen.

Das Auftreten größerer oder kleinerer Blutungen im Gliomgewebe ist ein weiterer charakteristischer Zug dieses Geschwulsttyps. Es ist wohlbekannt, daß die Blutung so stark sein kann, daß sie schnell den

Tod des Kranken herbeiführt; andererseits können kleine Blutungen auftreten und diese erscheinen oft vielfach, nicht einzeln; und zuletzt mag die Blutung in der Geschwulst nur bei mikroskopischer Untersuchung sichtbar sein.

Beispiele aller dieser Typen waren in unserer Reihe.

Blutungen mögen nicht nur im Gliom, sondern auch im nicht-neoplastischen Gewebe in seiner Nachbarschaft auftreten. Auch hier kann die Blutung wieder stark oder schwach sein. In zweien unserer Fälle wurde der Tod durch eine Blutung in einiger Entfernung von der Geschwulst verursacht. In beiden Fällen war das Gliom in der linken Gehirnhemisphäre gelegen; im ersten Falle hatte die Blutung in den Pedunculi cerebri und pons, und im zweiten Falle im pons stattgefunden. Es soll hier ausdrücklich bemerkt werden, daß bewiesen wurde, daß in keinem der beiden Fälle eine zweite Geschwulst vorhanden war, in welcher die Blutung aufgetreten war.

In dem Falle eines großen Glioms der linken Großhirnhälfte den wir neulich gesehen, aber in unsere Reihe nicht eingeschlossen hatten, waren zahlreiche petechiale Blutungen in der Rinde und dem angrenzenden Unterrindengewebe des Schläfenlappens der der Geschwulst gegenüberliegenden Seite vorhanden; mikroskopische Untersuchung schloß Gliomgewebe aus diesem Bereich aus.

Eine starke Blutung im Gliom kann durch Bruch eines verhältnismäßig großen Blutgefäßes in einem nekrotischen Teile der Geschwulst oder eines Aneurysma, das sich dort gebildet hatte, herbeigeführt werden. Weiterhin kann starke Blutung, wie auch die kleinen Blutungen, deren Auftreten in Gliomen so gewöhnlich ist, mit Thrombose der Blutgefäße in Zusammenhang gebracht werden.

Einer unserer Fälle von syncytialen Gliom des Halsteiles des Rückenmarkes zeigte einen weiteren Zustand der zur Blutung Veranlassung geben konnte. Ein Teil der Geschwulstmitte war cystisch geworden und die Wand der Cyste enthielt auf einer ziemlich großen Fläche neu geformte Blutgefäße, die ihr ein Aussehen gaben, das bei oberflächlicher Betrachtung an ein Granulationsgewebe erinnerte. Es ist selbstverständlich, daß bei diesem Zustande leicht eine Blutung in das Innere der Cyste entstehen könnte.

Wir denken, daß große, tödliche Blutungen, die in einer Entfernung von der Geschwulst auftreten, mit Thrombose an der Stelle der Blutung in Zusammenhang gebracht werden müssen.

In allen Fällen, ob Blutung durch Bruch eines Blutgefäßes, eines Aneurysma oder infolge von Thrombose entstanden ist, muß eine vorherige Schädigung der Arterienwand zur Voraussetzung gemacht werden. Als wir das Auftreten der Nekrose besprachen, haben wir die Vermutung ausgesprochen, daß metabolische Produkte die möglichen Urheber sind, die eine lokale Schädigung der Blutgefäßwände herbeiführen; diese

Produkte, verstärkt durch die besonders in großen, schnell wachsenden Gliomen von der Gewebekrose abstammenden Produkte, sind zweifellos in den die Blutgefäße umgebenden Scheiden in den von der Geschwulst entfernten Bereichen des Gehirns vorhanden, und geben daher eine mögliche Erklärung für die Schädigung dieser Stellen.

Vielfache Petechienblutungen, welche abseits der Geschwulst auftreten, haben wahrscheinlich dieselbe Bedeutung wie jene bei Fällen akuter infektiöser Zustände; wir sprechen wieder die Vermutung aus, daß Blutungen, wenn sie von einem Gliom abhängig sind, durch metabolische oder andere Produkte des Geschwulstgewebes herbeigeführt werden.

5. Bezeichnung und Einreihung.

Da vieles in den Arbeiten über Gliome, die während der letzten Jahre in englischen und amerikanischen Zeitschriften erschienen sind, sich sehr mit der Namengebung und Klassifikation dieser Neoplasmen befaßt, wollen wir hier ein wenig erweitern, was wir in einer anderen Arbeit bezüglich unserer Ansicht über diesen Gegenstand veröffentlicht haben.

Den Namen „Spongioblastome“ besprechend, der Neoplasmen gegeben wird, welche als Prototyp die Spongioblasten des sich entwickelnden Neuralrohres haben, sagt der große Pathologe und Meister Hugo Ribbert:

Man darf dann nur nicht vergessen, daß diese Tumoren mit den aus echter Glia bestehenden genetisch identisch sind. ... Die echten Gliome sind weitergehend differenzierte Spongioblastome (mit „echte Glia“ meinte er Astrocyten).

Die Untersuchung unserer Reihe der Gliome hat gezeigt, daß die Gewächse nicht nur durchaus aus einem Syncytium bestehend auftreten, sondern auch daß in derselben Neubildung alle Stufen struktureller Spezialisierung, von der einfachsten, dem Syncytium, bis zu der meist-komplizierten, der wohlgeformten Astrocyte, gefunden werden.

Die Pathologie sucht die Vorgänge im lebenden Gewebe, welche eine Krankheit ausmachen, klarzumachen. Wenn die Einteilung der Gliome in verschiedene Klassen, mögen ihrer viele oder wenige sein, zu einem besseren Verständnis der Vorgänge, die sich auf ihren Ursprung, ihr Wachstum und andere biologische Eigenschaften beziehen führt, dann ist es eine der Aufgaben der Pathologie, sie so zu klassifizieren. Wenn aber andererseits ihre Klassifikation unsere Kenntnis dieser Probleme weder vereinfacht noch vermehrt, ist sie für den Pathologen zwecklos.

Unserer Meinung nach wird ein besseres Verständnis der Gliome dadurch erzielt, daß man sie als biologische Probleme studiert, statt sie einzeln je einer besonderen Kategorie zuzuteilen, was ja mehr oder weniger nur künstlich ist.

6. Untersuchungstechnik.

Wir beschließen unsere Arbeit mit einer kurzen Bezugnahme auf technische Methoden.

Anilinfarben, färben Neurogliakerne, zeigen aber die Zellgrenze nur ausnahmsweise. Gelegentlich können einige Astrocyten in einem Zustand stark fortschreitender Wucherung gezeigt werden. *Weigerts* Neurogliafärbung zeigt die Kerne und die Gliafasern. Zur Darstellung der ganzen Astrocyten wendet man die Goldchloridsublimatmethode *Cajals* an.

Hinsichtlich der technischen Einzelheiten verweisen wir hier besonders auf die diesbezüglichen Artikel von *S. Ramon y Cajal*, *B. Romeis*, *W. Spielmeyer* und *C. Da Fano*.

Viele Verfasser der neuesten Arbeiten über Neuroglia behaupten oder deuten an, daß die Goldchloridsublimatmethode entwickelt und schwierig durchzuführen sei. Dies ist nicht wahr. Nach unserer Erfahrung über diese Methode, die nun mehrere Jahre hinter sich hat, behaupten wir, daß die Technik so einfach ist und solch beständige Ergebnisse hat, daß sie in jedem histologischen Laboratorium durchgeführt werden kann, vorausgesetzt, daß strengste Aufmerksamkeit auf die chemische Reinheit der Reagentien und Reinheit des Apparates gerichtet wird.

Unsere Erfahrung hat gelehrt, daß nicht einmal Routinearbeit an Gliomen ordentlich durchgeführt werden kann, falls keine nach dieser Methode präparierten Gewebsschnitte zur Verfügung stehen.

Die Goldchloridsublimatmethode hat gewisse Grenzen. Sie zeigt z. B. nicht den Bau eines Glioms, das aus „reifen“ astrocytischen Fasern besteht. In diesem Falle muß die erhaltene negative Auskunft durch das positive Bild, das nach *Weigerts* Gliamethode oder einer ihrer Modifikationen, z. B. *Holzers* krystallviolettmethode, ergänzt werden; weiterhin werden die Kerne und der Zelleib eines Neurogliasyncytiums nicht klar gezeigt. Die durch diese Methode erhaltene negative Auskunft muß durch das Bild der mit Hämatin-Eosin gefärbten Präparate und durch Schnitte, verschiedener Silberimprägnation ergänzt werden.

Der Gebrauch der verschiedenen Methoden, wie sie zur Klarlegung der Struktur der Gliome angewendet werden, ist in den unsere Arbeit begleitenden Abbildungen angedeutet.

Zusammenfassung.

1. Eine Reihe von 15 Gliomfällen wurde untersucht. In 2 Fällen war das Gewächs mehrere Jahre ruhend gewesen; die anderen 13 Fälle wuchsen aktiv.

2. In 12 von diesen 13 Fällen bestand der wachsende Rand des Glioms aus einem Syncytium, beziehungsweise aus einem Syncytium, aus dem sich einzelne Zellen ausschieden. In dem übrig bleibenden Falle

bestand der neoplastische Rand aus großen, unreifen Astrocyten. Viele Syncytiumkerne zeigten Zersetzungsvänderungen.

3. Meistenteils wuchsen die Geschwülste durch Infiltration in das umgebende Gewebe; in einigen Fällen wuchs das Gliom, oder ein Teil davon durch Ausdehnung.

4. In drei Fällen war das Gliom durchaus aus einem Syncytium zusammengesetzt; eines davon war vier Jahre ruhend geblieben.

5. Einige der Fälle zeigten alle Stufen der Spezialisierung, vom Syncytium bis zu Astrocyten, die einen hohen Grad struktureller Vollkommenheit erreicht hatten.

6. Es ist unsicher, ob Gliomastrocyten, die einen hohen Grad struktureller Vollkommenheit erreicht haben, sich vermehren oder nicht.

7. In allen Fällen haben sich die nicht zum Gliom gehörigen Astrocyten in der Nachbarschaft des Glioms vermehrt; diese Vermehrung war oft stark und verbreitet.

8. Nekrose war nicht nur in den älteren Teilen des Glioms, sondern auch in den wachsenden Randteilen und im der Geschwulst angrenzenden Gewebe vorhanden.

9. Blutungen waren an Stärke verschieden, von den mikroskopischen bis zu den starken, tödlichen. In einigen Fällen trat die Blutung in beträchtlicher Entfernung vom Gewächs auf.

Schrifttum.

- Cajal, S. Ramon y.:* Sobre un nuevo proceder de impregnación de la neuroglia. Trab. Labor. Invest. biol. Univ. Madrid **1913**, 15. — *Da Fano, C.:* Some Recent Methods for the Study of Neuriglia. J. roy. microsc. Soc. **46**, 89 (1926). — *Reynolds, F. E.:* A Study of the Pathology of a Case of Glioma cerebri. Brain **52**, 436 (1929). — *Ribbert, Hugo:* Geschwulstlehre. Bonn 1914. — *Romeiß, B.:* Taschenbuch der mikroskopischen Technik. 12. Aufl., München und Berlin 1928. — *Slater, James K. and F. E. Reynolds:* A Study of a Case of Cervical Glioma. Brain **52**, 425 (1929). — *Spielmeyer, W.:* Technik der mikroskopischen Untersuchungen des Nervensystems. 3. Aufl. Berlin 1924. — *Steenstrand, H. S.:* Neuroma embryonale of the Choroid Plexus of the Cat. J. of exper. Med. 8, 120 (1906). — *Stroebe, H.:* Über Entstehung und Bau der Gehirngliome. Beitr. path. Anat. **18**, 405 (1895). — *Stumpf, R.:* Histologische Beiträge zur Kenntnis des Glioms. Beitr. path. Anat. **51**, 1 (1911). — *Veszprémi, D.:* Beiträge zur Histologie der Gliome. Virchows Arch. **213**, 545 (1913).