

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
[Direktor: Professor Dr. R. Rössle].)

Die Bedeutung des Mesenchyms in Gliomen.

Von

Dr. Hans-Joachim Seherer,
Assistent am Institut.

Mit 15 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 5. Mai 1933.)

Die Frage nach der Bedeutung des mesodermalen Gewebes in Gliomen hat bis heute keine besondere eingehende Bearbeitung erfahren, obwohl die starke Beteiligung besonders des Gefäßapparates schon den ersten Beobachtern (siehe *Stroebe*) aufgefallen war. Neigte man früher dazu, in solchen Fällen von „Angiogliomen“ im Sinne von Mischgeschwülsten zu sprechen (z. B. *Bielschowsky, Stroebe*), so wurde diese Auffassung in neuerer Zeit immer mehr der Neigung geopfert, Bindegewebe in Gliomen als organisatorisch gewuchert, als Narbengewebe zu betrachten (siehe *Cushing-Bailey, Roussy-Lhermitte-Oberling* u. a.). Ganz allgemein aber wurden diese Befunde nur nebenbei erwähnt. Die beiden einzigen zusammenfassenden Darstellungen aus neuerer Zeit, die das mesenchymale Gewebe in Gliomen eingehender berücksichtigen, sind die von *Hortega* sowie von *Schaltenbrand* und *Bailey*. Und diese Berücksichtigung beschränkt sich im wesentlichen auf morphologische Momente, ohne die Befunde pathogenetisch auszuwerten.

Aufgabe dieser Studie soll dagegen nicht eine Darstellung sämtlicher zu beobachtender Bilder im Dienste rein beschreibender Morphologie sein, sondern eine Auswahl derjenigen Typen, die der Sichtung und Ordnung der so vielfältigen Erscheinungsformen nach übergeordneten pathogenetischen bzw. allgemein-pathologischen Gesichtspunkten zu dienen vermögen. Es ist selbstverständlich, daß diese Auswahl nicht willkürlich getroffen wurde; sie ist das *Ergebnis* meiner Untersuchungen.

Um zu einer *Deutung* der beobachteten Bilder zu kommen, wurde zuerst der Weg des Vergleiches mit den im Zentralnervensystem bei nicht blastomatösen Prozessen zu beobachtenden Mesenchymwucherungen beschritten (vasculäre Schäden aller Art, *Wilsonsche* Krankheit, multiple

Sklerose usw.). So lehrreich der Vergleich rein morphologisch ist, so konnte pathogenetisch ein klares Ergebnis auf diesem Wege deshalb

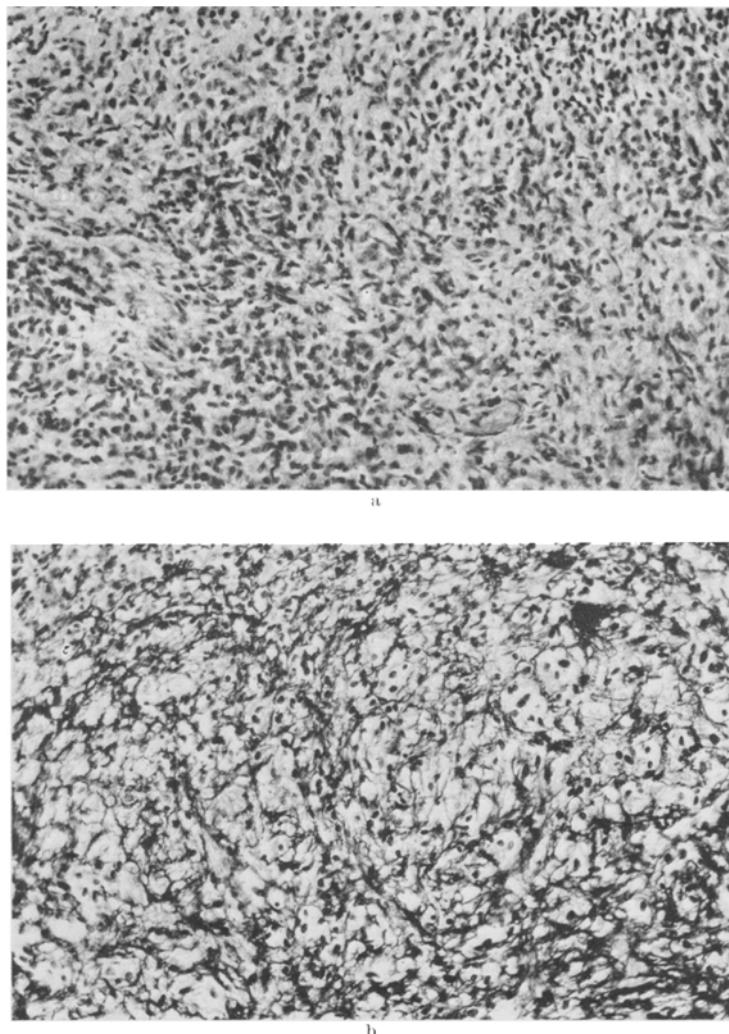


Abb. 1. Isomorphes Gliom mit äußerst feinmaschigem, silberimprägnierbarem retikulärem Stroma. a *Nissl*-Bild, b Tannin-Silbermethode nach *Achucarro-Klarfeld*.

nicht gewonnen werden, weil die reagierenden Systeme aus allzu verschiedenen Komponenten bestehen, als daß eindeutige vergleichende Schlüsse von einem auf das andere möglich wären. Diese mußten deshalb mehr auf den Vergleich der Tumoren untereinander, die örtlichen Beziehungen

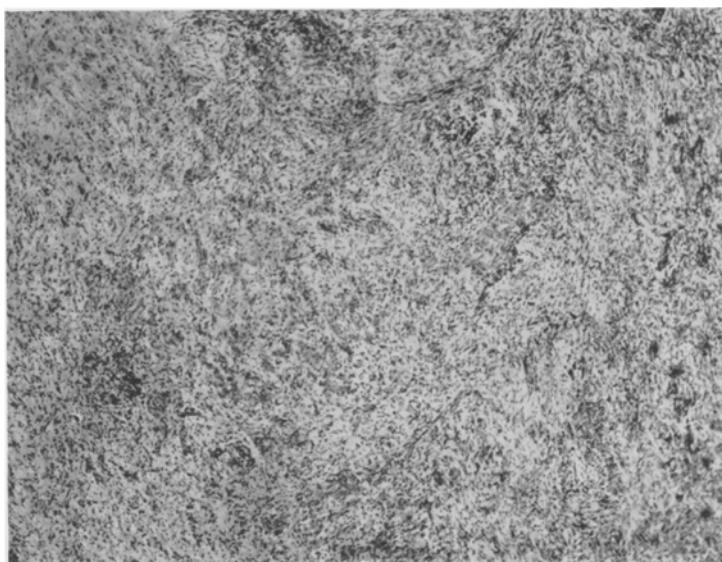
der mesodermalen Strukturen zu Nekrosen, Randbezirken usw., die Berücksichtigung der verschiedenen Stadien und anderes begründet werden. Naturgemäß kann eine Klärung der hier liegenden Fragen in dieser Arbeit nur zum Teil gebracht werden; eines ihrer Ziele ist deshalb, eine Einordnung der in Frage kommenden Befunde unter schärfer formulierten Gesichtspunkten auch in künftigen Arbeiten anzuregen.

Ich beginne mit der Schilderung desjenigen Typs mesenchymaler Strukturen, der der Deutung die geringsten Schwierigkeiten macht. Abb. 1 zeigt einen seinem Zellcharakter nach ziemlich gleichmäßig gebauten Tumor, bei dem die Silberimprägnation überraschenderweise¹ ein äußerst feinmaschiges Reticulum präkollagener Fasern zur Darstellung bringt, in dessen Maschen die Tumorzellen zu kleinen Gruppen vereinigt liegen. In dem sehr gefäßarmen Tumor ist eine deutliche Beziehung dieses Netzwerks zum Gefäßbindegewebe nicht nachweisbar. Deutlicher erscheint diese in dem sonst ganz ähnlich strukturierten Zwischenhirntumor der Abb. 2: Hier sieht man in dem gefäßreichen Geschwulstgewebe sehr oft, wie die feinen, sich zum Reticulum verflechtenden Fäserchen vom Gefäßbindegewebe abgehen. Das Maschenwerk ist dabei im ganzen etwas größer als bei dem zuerst dargestellten Tumor. Nekrosen finden sich im zweiten Falle überhaupt nicht, im ersten sind sie ohne räumliche Beziehung zum Reticulum; dieses nimmt in der Nähe von Nekrosen sofort einen ganz anderen Charakter an, indem es sich polar orientiert und zu parallel laufenden größeren Bündeln ausrichtet: offensichtlich Vorläufer einer bindegewebigen Narbenbildung. Das Ganze imponiert nach alledem völlig eindeutig als ein primär zur Geschwulst gehörendes Bindegewebs-Stroma, das sekundär zur Organisation untergehender Bezirke herangezogen werden kann, aber nicht etwa „reakтив“ auf die Nekrosen hin entstanden ist.

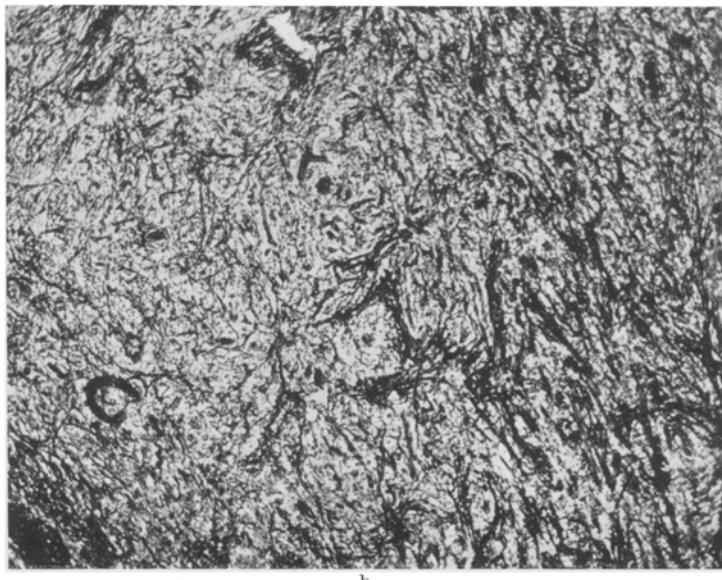
Macht man sich diese Auffassung zu eigen, so ist klar, daß diesem sehr eigenartigen Geschwulstbestandteil eine Rolle bei der Klassifizierung derartiger Tumoren zufallen muß. Ich selbst verfüge aber nicht über ein hinreichend großes Material, um den Befund in dieser Richtung auszuwerten², und die über das bindegewebige „Stroma“ von Gliomen vorliegenden Schrifttumangaben (besonders *Hortega*, *Schaltenbrand-Bailey*, *Singer-Seiler* u. a.) sind deshalb hier nicht verwertbar, weil die meisten Autoren nicht folgerichtig zwischen eigentlichem, primär vorhandenem

¹ Ein Grund, weshalb diese feinmaschigen Netze in dem so überaus reichen Gliom-Schrifttum im Gegensatz zu den größeren kaum erwähnt werden, liegt sicher an ihrer Unsichtbarkeit im Zellbild.

² Auch die noch gänzlich im Flusse befindliche Klassifizierung der Gliome überhaupt erlaubt noch keine feste Einordnung dieser Befunde. Ich vermeide an dieser Stelle absichtlich eine Klassifizierung nach der schematisch überspitzten Einteilung *Cushing-Baileys*, sondern halte mich an die einfache *Hortegasche* Nomenklatur.



a



b

Abb. 2. Isomorphes Gliom des Zwischenhirns, Gegend des Nucleus supraopticus. Feinmaschiges Stroma mit deutlicher Beziehung zu den zahlreichen Capillaren. a Nissl-Bild, b Achucarro-Klarfeld.

Stützgerüst der Geschwulst und sekundär narbig entstandenen Bindegewebszügen unterscheiden. Die von *Hortega* für isomorphe Gliome

als nicht häufig geschilderten Bindegewebsnetze sind seiner Abbildung nach viel grobmaschiger und vor allem grobbalkiger, als die hier besprochenen; die Verteilung des Bindegewebes erinnert dort mehr an die bei einer weit fortgeschrittenen Lebercirrhose zu findende. Nur das Maschennetz der Pinealoblastome, vielleicht auch mancher Medulloblastome und Ependymome (*Schaltenbrand-Bailey, Singer-Seiler*¹), scheint eine gewisse Ähnlichkeit zu zeigen. Es ist natürlich mit der Möglichkeit zu rechnen, daß außer der *Art* auch der *Ort* der Tumorbildung maßgebend für die Entwicklung eines so reichlichen Stromas sein kann: sind doch die verschiedenen Teile des Zentralnervensystems sehr verschieden gut vascularisiert. Wenn einer meiner obigen Fälle, ebenso wie ein jüngst von *Förster, MacLean* und *Gagel* veröffentlichtes, sehr stromareiches Gangliogliom, im Zwischenhirn sitzen, so ist daran zu erinnern, daß hier ein besonders capillarreiches Gebiet vorliegt — wie ja auch die Epiphyse, der Ausgangspunkt der Pinealome, als innersekretorisches Organ ein stark vascularisiertes Gewebe darstellt. Weitere Untersuchungen in dieser Richtung werden lehren müssen, ob derartige lokale Faktoren auch für den Bau von Hirntumoren eine so große Rolle spielen, wie für die Gestaltung so vieler andersartiger cerebraler Prozesse.

Ich gebe diesem Gedanken um so eher Raum, als hier eine Erklärungsmöglichkeit für den in ein und derselben Geschwulst örtlich sehr wechselnden Stromagehalt liegen könnte: selbst im Zellbilde völlig gleichartig erscheinende Tumorpartien können einmal sehr stromareich, das andere Mal fast frei von Mesenchymnetzen sein. In dem oben erwähnten Zwischenhirntumor war besonders stromareich die direkte Ventrikulumgebung (Nucleus paraventricularis) und die Gegend der N. supraoptici — nach *Gagel* besonders capillarreiche Gebiete! Daß aber das mesenchymale Gewebe der Gliome ausschließlich vom Gefäßapparat ausgehen kann, ist bei dem Fehlen anderer mesenchymaler Strukturen im Zentralnervensystem selbstverständlich; ebenso, daß hier eine schon in den Anfängen der Blastombildung bestehende Durchbrechung der normalen Grenzmembranbildung angenommen werden muß. Da diese Seite der Frage speziell von *Schaltenbrand-Bailey* — sie sprechen von der „mangelhaften Beherrschung“ des Mesoderms in unreifen Gliomen — erörtert worden ist, gehe ich hier nicht weiter darauf ein.

Die zweite Form unzweifelhaft primärer Stromabildung im Gliom ist die einer ganz diffusen, auffallend gleichmäßig verteilten² Durchsetzung des Geschwulstgewebes mit primitiv gebauten Gefäßen (Abb. 3). Die Erwähnung dieses, morphologisch wie gedanklich, mehr als unproblematischen Befundes könnte überflüssig erscheinen, wenn er nicht die

¹ Diese Autoren sind der Meinung, daß ein reichliches mesenchymales Stroma gerade zu den unreifen Gliomen gehört, in den reiferen aber durch ein gliöses ersetzt ist.

² Die neuerdings von *Elsberg* und *Clarence* versuchte scharfe Trennung in überwiegend peripher (Glioblastom) und zentral (Astrocytome, Medulloblastome) gefäßhaltige Tumoren bedarf wohl noch der Nachprüfung; die von ihnen gewählte Fassung ist zweifellos stark schematisiert.

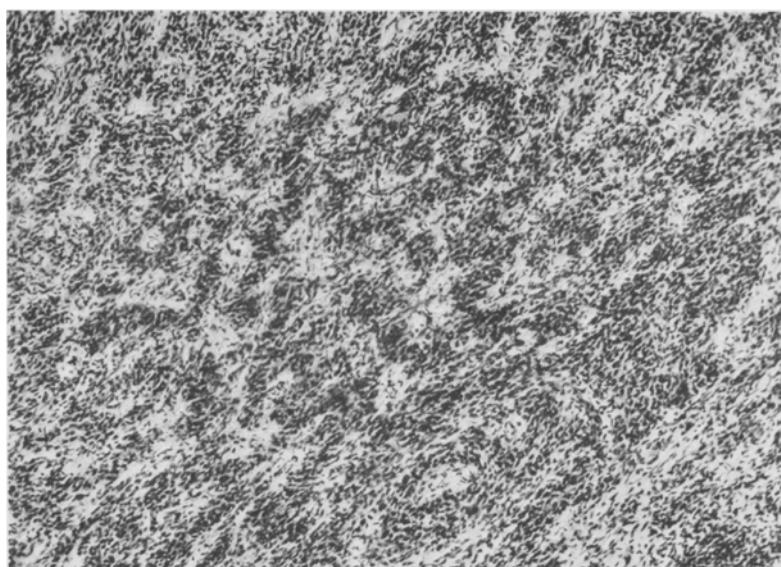


Abb. 3. Äußerst capillarreiches isomorphes Gliom. *Nissl*-Bild, vgl. Abb. 4 und 5.

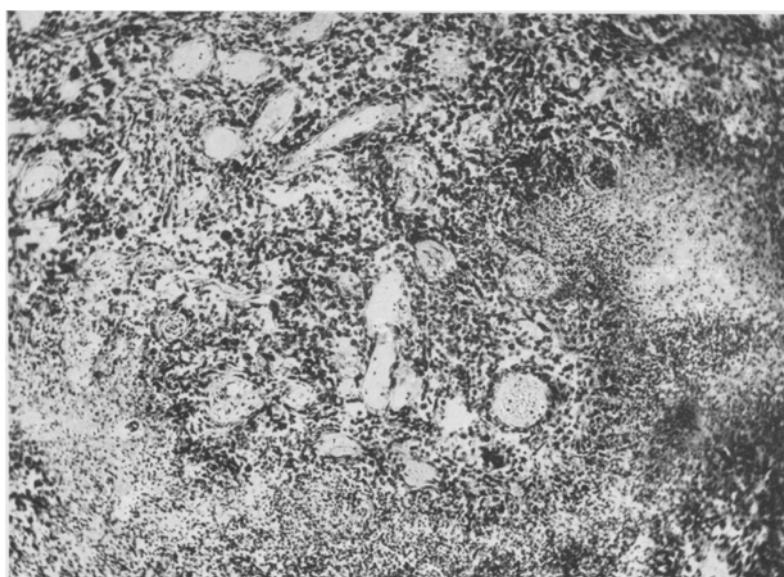


Abb. 4. Derselbe Tumor wie Abb. 3, dieselbe Vergrößerung. Enorme Erweiterung der Capillaren in Nachbarschaft einer Nekrose. *Nissl*-Bild, vgl. Abb. 5.

Grundlage einer Veränderung wäre, die für die ganze weitere Erörterung von einschneidender Bedeutung ist. Nähert man sich nämlich in dem hier abgebildeten, gleichfalls isomorph gebauten Tumor einer nekrotischen Zone (Abb. 4), so machen diese zahlreichen capillaren Gefäße eine Umwandlung zu auffallend weiten Hohlräumen durch, die jetzt optisch infolge ihrer Flächenausdehnung das Bild ganz beherrschen. Es entsteht

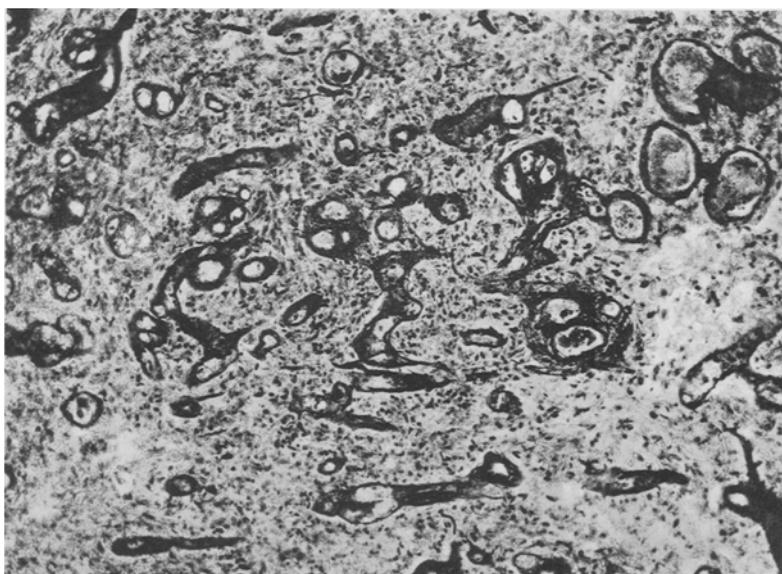


Abb. 5. Derselbe Tumor wie Abb. 3 und 4, Achucarró-Klarfeld. Stelle in der Nähe einer Nekrose. Die ektatischen Gefäße zeigen eine starke Produktion präkollagener Fibrillen der Adventitia.

so der Eindruck einer diffus verteilten teleangiektatischen Tumorkomponente. Die örtliche Beziehung dieser Gefäßumwandlung zur Nachbarschaft von Nekrosen ist kein zufälliger, einmaliger Befund (auch *Deery* hat sie beobachtet, aber nicht gedeutet), sondern kehrt gesetzmäßig in verschiedenen Fällen und in allen Schnitten wieder: die veränderten Gefäße liegen selbst noch im gesund erscheinenden Tumorgewebe, aber stets einer Nekrose benachbart. Je größere Schnitte man untersucht, um so eindeutiger ist diese Beziehung. Die Lichtungen der Gefäße sind teils blutleer, teils prall mit mehr oder weniger schattenhaft gefärbten Erythrocyten gefüllt; das Endothel zeigt niemals irgendwelche Zeichen proliferativer Veränderung, erscheint einfach gedehnt, oder ist in Abschilferung begriffen. Dagegen befindet sich das adventitielle Gewebe in voller Wucherung, wie das *Tannin*-Silberbild zeigt (Abb. 5). Die massenhafte Produktion zunächst silberimprägnierbarer, später kollagener Fasern kennzeichnet diesen Vorgang und weist auf seine biologische

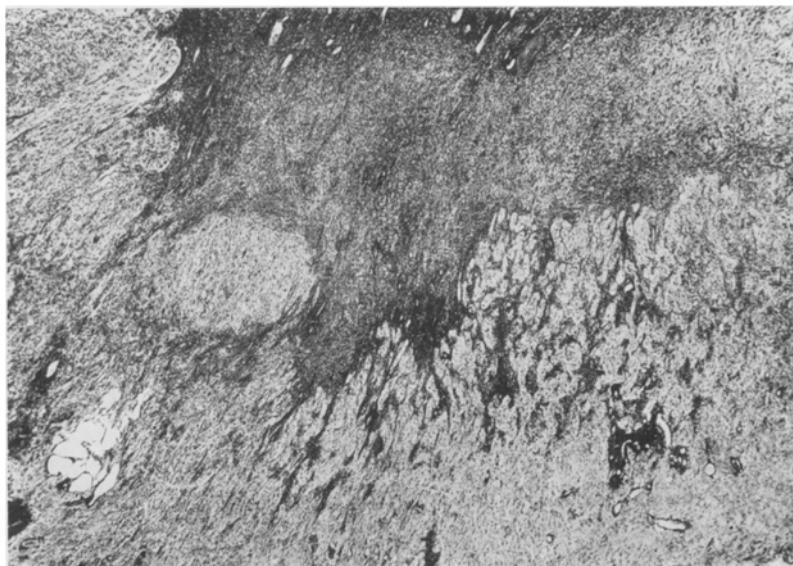


Abb. 6. Ausgedehnte Bindegewebsnarben, mit strahligen Zügen in die Umgebung übergreifend. Zentral vernarbendes Ganglio-Gliom. *van Gieson-Färbung*.



Abb. 7. Polare Orientierung eines retikulären Geschwulststromas infolge von Narbenzug. Derselbe Fall wie Abb. 6, Achuccáro-Klarfeld.

Bedeutung hin: das endliche Ergebnis ist die Bildung breiter Bindegewebsbalken und -flächen unter Verödung der Gefäßlichtungen; funktionell gesprochen, die Umwandlung der Strombahn in die Bindegewebsnarbe.

Die ursächlichen Verknüpfungen dieses Vorganges sind unklar: man könnte an primäre Vasoparalyse mit Stase und nachfolgender Nekrose, oder an (nicht zirkulatorisch bedingte, s. *Goldmann*) primäre Nekrose

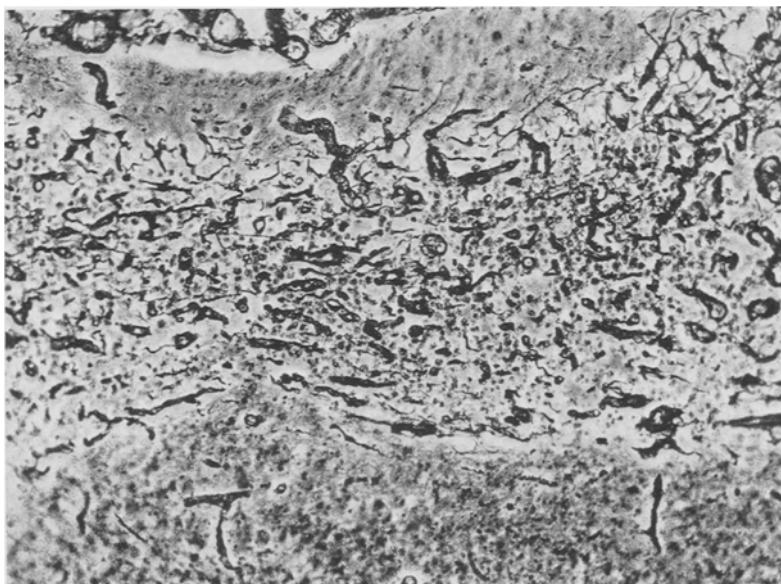


Abb. 8. Vasculärer Erweichungsherd der 2.-6. Rindenschicht. Gefäßproliferation auf den mit Körnchenzellen erfüllten Herd beschränkt, die gesunden Grenzgebiete völlig frei von mesenchymaler Wucherung. Achuccárro-Klarfeld.

mit sekundärer Umwandlung der umgebenden Gefäße denken. Klar ist jedenfalls, daß letzteres ein reaktiver, organisatorischer Vorgang großen Maßstabes ist. Auf diese Weise entstehen die großen, flächigen, strahlig auslaufenden und große Geschwulstbezirke durch Septen teilenden Bindegewebsnarben (s. Abb. 6), die bekanntlich besonders die polymorphen Gliome charakterisieren. Ein schon präexistierendes mesenchymales Reticulum wird unter dem Einfluß dieses Narbenzuges auch in weiter abliegenden, noch völlig nekrosefreien Geschwulstbezirken polar gerichtet und vergröbert (Abb. 7).

Hier haben wir also einen unzweifelhaft reaktiven Vorgang als Ursache starker Wucherungsvorgänge des mesodermalen Gewebes kennengelernt, das allerdings von vornherein schon in viel reichlicherem Maße vorhanden war, als im normalen Gehirngewebe. Es sei hier eine kurze Erörterung

der Bedingungen und Phasen im Geschehen organisatorischer Prozesse im Zentralnervensystem überhaupt eingeschaltet, da nur so die Besonderheiten der mesodermalen Organisation im Gliom beleuchtet werden können. Bekanntlich besteht im normalen Zentralnervensystem eine scharfe Trennung zwischen ektodermalem Gewebe (sowohl nervösem Parenchym wie gliösem Stroma) und dem mesodermalen Gefäßbindegewebsapparat. Für die Reparation irgendwelcher Parenchymenschäden kommt zunächst immer ausschließlich das gliöse Stroma in Betracht. Eine Beteiligung des Mesoderms an der Organisation setzt eine Durchbrechung der Grenzmembran und (oder) ein mehr oder weniger vollständiges Versagen der Glia voraus. Es kommt so zur sog. „gliös-mesodermalen“ Organisation, wobei unter Organisation nicht etwa nur die Bildung faserigen (gliösen und mesenchymalen) Narbengewebes verstanden wird, sondern vor allem auch der Abbau des untergehenden Gewebes. Bei der Totalnekrose geht das gliöse Stroma mit zugrunde, aber auch hier noch ist die Organisation insofern gemischt mesenchymal-gliös, als von den Randpartien her die noch intakte Glia mit intensiver Proliferation einsetzt. Abb. 8 veranschaulicht den immer wiederkehrenden Typ der Gefäßproliferation im vasculären Erweichungsherd; zwischen den proliferierenden, durch zarte „Cordons unitifs“ (aber nicht ausgedehnte Maschenbildungen) verbundenen Gefäßsprossen liegen Massen von Körnchenzellen, die Umwandlungsprodukte des untergehenden Gewebsbezirkes. *Auf diesen ist die Gefäßproliferation beschränkt, sie greift nicht weiter aufs gesunde Gewebe über!* Die Abb. 8 zeigt sehr schön dieses scharfe Aufhören der Gefäßproliferation an der erhalten gebliebenen ersten Schicht und der Rindenmarkgrenze, an der sie von einer starken Gliawucherung abgelöst wird. Im übrigen variieren auch hier die Bilder je nach Stadium, Intensität und Plötzlichkeit der Noxe, Größe und Ort des Herdes usw. Dabei heilen kleinere Herde im allgemeinen vorwiegend gliös-narbig aus; je älter der Herd wird, um so mehr tritt das Bindegewebe wieder zurück (*Spielmeyer*). Derbere, flächige Bindegewebsnarben sind auf jeden Fall recht selten, finden sich am ehesten noch in mittelgroßen Herden, während große sich bekanntlich regelmäßig zu Cysten umgestalten, deren Wand von einer gliös-mesodermalen Membran, meist unter Überwiegen des fasergliösen Anteils, gebildet wird. Die Neigung der normalen Glia zur Bildung faseriger Grenzmembranen verleugnet sich auch unter pathologischen Bedingungen nicht.

Vergleichen wir damit die bisher betrachteten reaktiven Vorgänge in Gliomen, so sind sie von ganz anderen Momenten beherrscht. Wenn im Schrifttum die ausgesprochen bindegewebige Vernarbung in vielen Gliomen darauf zurückgeführt wird (*Schaltenbrand-Bailey*), daß die Glia hier nicht reif und deshalb nicht zur Organisation (worunter offenbar sehr einseitig nur die Faserproduktion verstanden wird) befähigt sei, so ist dem entgegenzuhalten, daß das Einsetzen der mesenchymalen Organi-

sation überhaupt an das Versagen der Glia geknüpft ist, also keine Besonderheit der Gliome darstellt. Diese Erklärung ist zum mindesten einseitig. Wesentlich dürfte unter anderem der nach Zeitmaß der Entstehung, Chemismus und Abbau¹ ganz andere Charakter der Nekrosenbildung im Gliom sein, auf dessen erst teilweise untersuchte Eigenart (s. *Landau, Singer-Seiler*), hier nicht näher eingegangen werden kann. Jedenfalls scheint hier einer der Gründe zu liegen, weshalb diese Unterangsherde oft nicht verflüssigt werden, sondern nach Art einer (im Zentralnervensystem sonst ja recht seltenen) Koagulationsnekrose einer langsamem bindegewebigen Durchwachsung entgegengehen. In Tumoren mit primärem mesenchymalem Stroma ist schon dessen — sonst im Zentralnervensystem ja nicht vorliegende — Existenz ein wesentlicher, die Mächtigkeit der Bindegewebsnarben erklärender Faktor. Sonst aber ist einer der auffälligsten Unterschiede der Gliomnekrose gegenüber der nichtblastomatösen eben die mächtige Gefäßreaktion gerade in der nichtnekrotischen Umgebung. Hier besteht die Erklärung durch mangelnde Gliareaktion sicher teilweise zu Recht. Denn in der Umgebung des vasculären Erweichungsherdes reagiert die Glia in voller Kraft, der Gefäßapparat bleibt *deshalb* ruhig, in der Umgebung der Gliomnekrose aber gibt es nur Gliomzellen, also keine reaktionsfähige Glia, und so tritt der Bindegewebsapparat in der oben skizzierten Form in Aktion.

Zu dieser Vorstellung paßt gut die Tatsache, daß die einzigen Erweichungsherde, bei denen es — ähnlich den hier besprochenen Blastomen — zu intensiver Gefäßproliferation in der gesunden Umgebung kommt, die der *Wilsonschen* Krankheit sind (*Spielmeyer*): Auch hier liegt ja ein besonderes Verhalten der Glia vor.

Und doch liegen für Gliome die Verhältnisse bei dem augenblicklichen Stande der Kenntnisse viel verwickelter. Denn es mehren sich neuerdings die Stimmen (*Hortega, Singer-Seiler*), die auch den nicht astrocytär ausdifferenzierten Gliomen ein quantitativ mehr oder weniger beträchtliches *gliöses* Stroma zusprechen, d. h. also ausdifferenzierte, zu Abbau und Organisation voll befähigte Gliaelemente. Diese bilden ja nach der alten Auffassung den *Tumoranteil ausgereifter* Blastome, also besonders der Astrocytome, und die oben skizzierten Angaben *Schaltenbrand-Baileys* u. a. stützen sich eben auf die Feststellung, daß in *diesen* Tumoren *keine* nennenswerte bindegewebige Organisation, sondern wie beim großen vasculären Erweichungsherd, Cystenbildung mit fasergliöser Wand zu beobachten ist. Aber die Auswertung dieser unbestreitbaren Tatsache in der Richtung, daß die Reife der Tumorzellen *allein* maßgebend für die Organisationsart sei, ist eben zu einseitig und sie verliert an prinzipieller Bedeutung, wenn man jetzt auch den unausgereiften Gliomen ein reaktionsfähiges *gliöses* Stroma zuspricht. Übrigens enthalten nach meiner Erfahrung selbst die gefäßärmatsten, ausgereiftesten Gliome immer noch weit mehr Capillaren als gesundes Gehirngewebe, was auch ein die mächtigere Mesenchymwucherung erklärender Befund ist.

Es fragt sich aber, ob die so entwickelte Auffassung, daß die Gefäßbindegewebswucherung in der Umgebung von Gliomnekrosen nur ein Ersatz, ein notwendiges Übel in Anbetracht des Fehlens der „besseren“

¹ Daß das Fehlen oder Vorliegen bestimmter Abbauprodukte für die *gliöse* Reaktion eine Rolle spielt, ist anerkannt (s. *Casper, Roussy-Lhermitte-Oberling*).

Gliareaktion ist, *allen* beobachteten Bildern gerecht zu werden vermag. Das ist unbedingt zu verneinen für die jetzt zu besprechenden und in der kasuistischen Literatur vielfach erwähnten „angiomatösen“ Bildungen in Gliomen. Schon die Abb. 5 der teleangiektatischen Gefäßumwandlungen in der Nekrosenumgebung zeigt Anklänge an Gefäßknäuelbildung. Abb. 9 und 10 zeigen nun zwei voll entwickelte Typen, einen mehr kompakt gebauten, ziemlich dickwandigen und einen dünnwandig aufgebauten, mit weiten Lichtungen ausgestatteten Gefäßknoten.

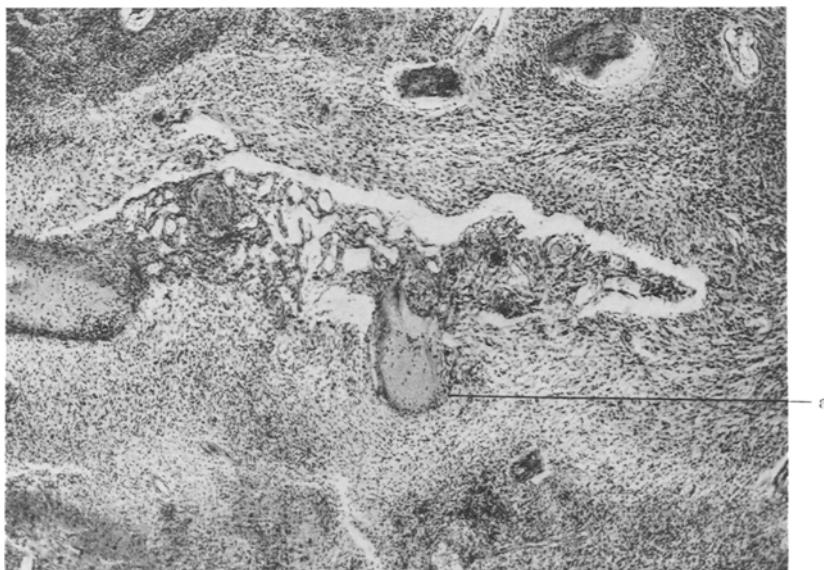


Abb. 9. Angiomartiger Gefäßknäuel, bei a aneurysmatische Aussackung; Einzelheiten siehe Text. van Gieson-Färbung.

Denn um umschriebene, gut begrenzte, oft in sonst ganz gefäßloser Umgebung liegende (s. Abb. 9) Knoten handelt es sich hier, im Gegensatz zu den in Abb. 4 und 5 dargestellten, ganz diffusen Teleangiektasien. In den meisten neueren Arbeiten (s. *Singer-Seiler*) wird die Annahme einer Angiombildung im Sinne einer angiogliomatösen Mischgeschwulst^{1,2} abgelehnt, da ein selbständiges Wachstum nicht zu beobachten sei. Dies trifft in der Tat zu. Proliferationserscheinungen sind an den voll

¹ Die Stellung der *Lindauschen* Angioreticulome ist hier insofern mit zu berücksichtigen, als von *Roussy-Oberling* ein als „Angiogliom“ bezeichneter Grenzfall beschrieben wurde unter Hinweis auf die von *Meller-Marburg* erstmals vertretene Einstellung, daß bei der *v. Hippelschen* Retinaerkrankung das Primäre die Gliomatose, die Gefäßwucherung aber sekundär sei.

² Anmerkung bei der Korrektur: Umgekehrt sieht *Ostertag* — einem Vortragreferat zufolge — eine „abnorme Mesenchymation“ geradezu als Ursache mancher Gliome an [Zbl. Neur. 67 (1933)].

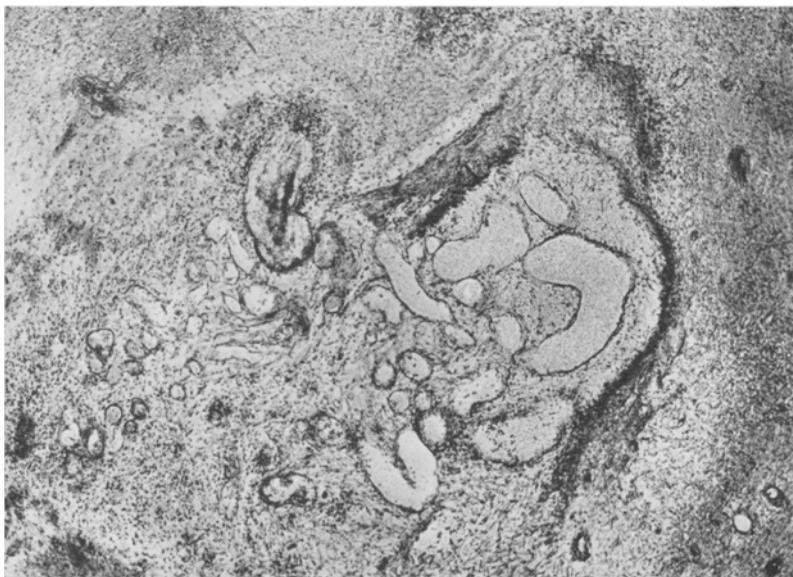


Abb. 10. Kavernomartige Gefäßknäuel in einer Nekrose. Derselbe Fall wie Abb. 9.
van Gieson-Färbung.

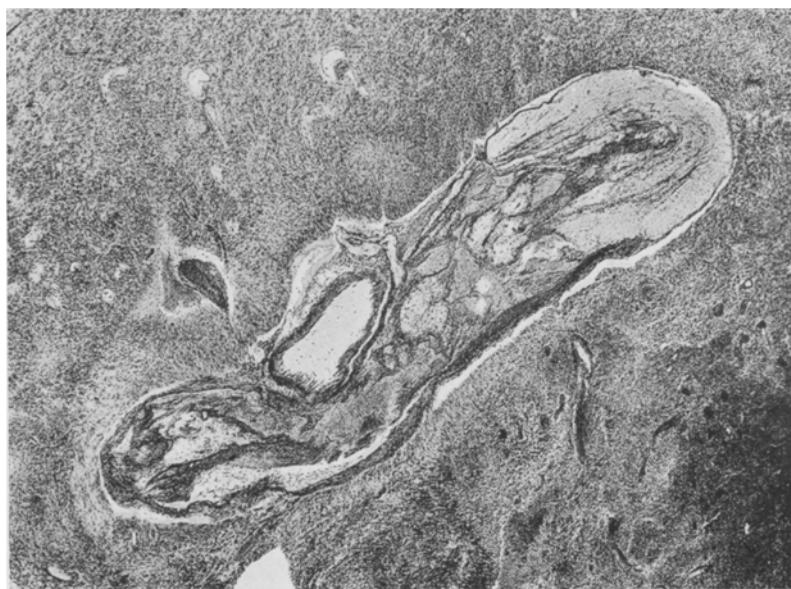


Abb. 11. Hochgradige Wandüberdehnung mit Bildung weiter blutgefüllter Räume in einem Gefäßknäuel. Derselbe Fall wie Abb. 9 und 10. *van Gieson-Färbung.*

entwickelten Gefäßknoten nicht wahrzunehmen, viel eher regressive Veränderungen im Sinne hochgradiger Dehnung und Verdünnung der von vornherein primitiv gebauten Gefäßwände. Es entstehen so umschriebene aneurysmatische Ausbuchtungen (Abb. 9 bei A) und große kavernöse Räume (Abb. 11), deren Bedeutung für die in Gliomen so häufigen Blutungen kaum einem Zweifel unterliegt (s. *Askanazy, Cushing-Bailey* u. a.). Diese maximal erweiterten Knäuel finden sich, im Gegensatz zu den kompakten, in einwandfreier Abhängigkeit von Nekrosen: Offenbar



Abb. 12. Infiltrierend wachsendes polymorphes Gliom mit einem Grenzwall wuchernder Gefäße am Übergang ins Gesunde. *Nissl*-Bild.

zeigt sich hier dasselbe Gesetz für die Gefäßknäuel wie für die einfachen Tumorgefäße (s. auch S. 336).

Zur feineren Histologie dieser Bildungen ist noch folgendes nachzutragen: Der in Abb. 9 dargestellte Gefäßkomplex imponiert bei genauer Betrachtung nicht so sehr als Fremdkörper im Gliom, wie es der Abbildung nach erscheinen könnte. Es finden sich zwischen den einzelnen Gefäßquerschnitten doch Tumorzellen in nicht geringer Zahl, eingebettet in ein von den Adventitialcheiden ausgehendes, silberimprägnierbares Reticulum. Letzteres fehlt diesem Tumor sonst übrigens völlig, beschränkt sich also nur auf diese Gefäßwucherungen; sie machen dadurch den Eindruck eines einheitlichen, aus gliomatösen und vasculären Bestandteilen aufgebauten Geschwulstanteiles.

Wie sind diese auffälligen Bildungen nach alledem zu beurteilen? Es braucht kaum betont zu werden, daß dergleichen bei den sonst bekannten, reaktiven Gefäßproliferationen in dieser Form *nicht* vorkommt. Dort handelt es sich stets (s. Abb. 8) um einzeln verlaufende Sprossen mit schmalem Lumen (seltener solide Capillarsprossen); nicht einmal die

in Abb. 4 und 5 in Gliomen dargestellten Erweiterungen solcher Sprossen kommen sonst bei der mesenchymalen Organisation vor, und erst recht keine komplizierten Gefäßknäuel. Und doch verfüge ich über eine Beobachtung, die auch diese eigenartigen Gebilde den reaktiven Gefäßveränderungen in Gliomen näherzubringen scheint.

Abb. 12 zeigt einen Wall von Gefäßen, der auf weite Strecken hin ein polymorphes, infiltrierend wachsendes Gliom umzieht. Die Tumorgrenzen sind nicht sicher zu bestimmen, wie gewöhnlich in solchen Fällen

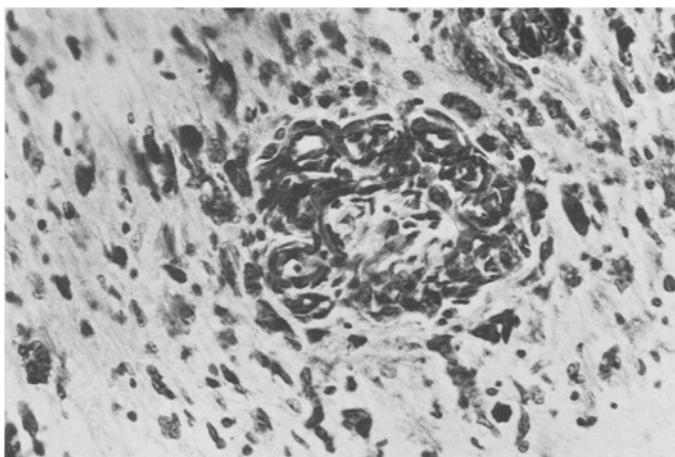


Abb. 13. Aus dem Gefäßwall der Abb. 12. Bildung von Gefäßknäueln mit starker Endothel-Proliferation. Im Silberbild keine adventitelle Wucherung. In der Umgebung starke reaktive Gliaproliferation. *Nissl*-Bild.

ist der Übergang zu der als reaktiv imponierenden Gliawucherung der Umgebung¹ fließend. Jedenfalls aber liegt der Gefäßwall außerhalb des geschlossenen Tumors, dort, wo die „Gliareaktion“ allmählich ins Gesunde übergeht. Nach alledem wird man diesen Gefäßwall unter den Begriff der Umgebungsreaktion fassen müssen, womit allerdings wenig gesagt ist; denn die Glia in diesem Gebiet ist offensichtlich starker progressiver Veränderungen fähig; von Erweichung ist in der fraglichen Zone keine Rede, und damit fehlen die oben skizzierten „klassischen“ Voraussetzungen für eine derartige Gefäßproliferation. Den ganz besonderen Charakter dieser Gefäßsprossen offenbart die stärkere Vergrößerung (Abb. 13): schon hier liegt eine Wucherung in Gestalt ausgesprochener kleiner Knäuel vor! Und zwar handelt es sich um eine vorwiegende Endothelproliferation (zum Teil finden sich noch Schläuche

¹ Der Auffassung Caspers, daß diese Randzone ohne weiteres im ganzen zum Tumor zu rechnen sei, nur weil man auch schon vereinzelte Tumorzellen darin findet, kann ich mich nicht anschließen.

ohne erkennbares Lumen) mit erst beginnender Adventitiabildung; es sind noch kaum silberimprägnierbare und noch gar keine säurefuchsinfärbbaren Fibrillen vorhanden.

Es kann kaum bezweifelt werden, daß diese knäuelförmigen Sprossen die Keime der in Abb. 9 und 10 dargestellten Bildungen sind. Dazu paßt auch, daß letztere multipel, und sogar in einer gewissen Reihe angeordnet auftreten, wie es bei der wallartigen Anordnung der als „Angiomkeime“ betrachteten Bildungen zu erwarten ist. Der zuerst außerhalb des Tumors gelegene Gefäßwall gerät bei fortschreitendem Wachstum in diesen hinein,

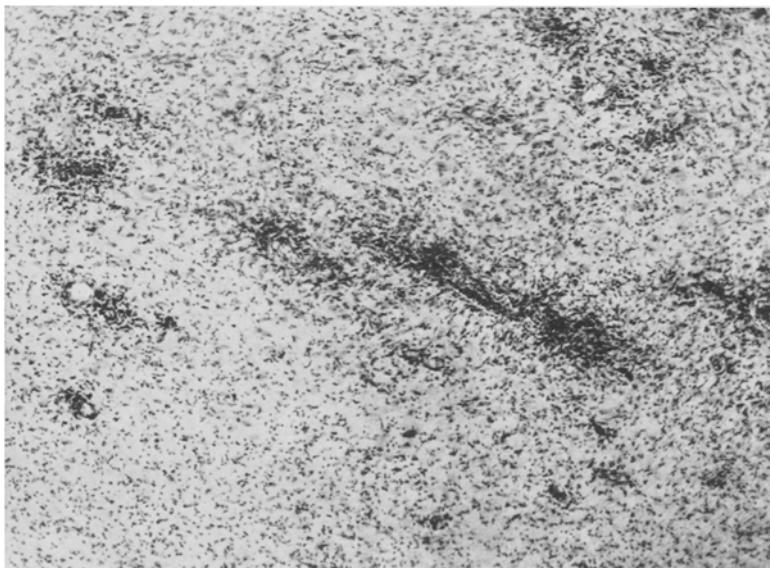


Abb. 14. Derselbe Tumor wie Abb. 12, 13, 15. Umgebungsreaktion in Form perivasculärer Gliasäume. *Nissl*-Bild.

die Einzelknäuel werden durch Tumorgewebe mehr oder weniger voneinander abgedrängt, vergrößern sich, bilden mehr adventitielles Gewebe, und können schließlich, wie gelegentlich zu beobachten, auch zur Organisation von Nekrosen herangezogen werden. Geraten sie in die Nähe von Nekrosen, bevor es zu stärkerer adventitieller Wucherung kommt, so entstehen die in Abb. 10 dargestellten kavernösen Formen.

Stellt man nach dieser Ableitung jetzt noch einmal die Frage, ob diese Gebilde „reaktive“ oder „blastomatöse“ Bildungen sind, so muß die Antwort wohl lauten, daß es sich um das Musterbeispiel eines Grenzfalles handelt, wo eine Entscheidung nach der einen oder anderen Seite nicht möglich ist. Ein letzter Befund soll diese Feststellung in ihren allgemeinen Beziehungen beleuchten. An einer anderen Stelle des in

Abb. 12 betrachteten Tumors findet die Randreaktion in der Form statt, daß die einzelnen Gefäßsprossen von einem Mantel intensiver Gliaproliferation umgeben sind. Rein optisch hat man den Eindruck, daß „gliovaskuläre Einheiten“ reagieren (Abb. 14), und das Bild erinnert auf den ersten Blick an die Encephalitiden vom postvaccinalen Typ. Im Streite um den entzündlichen Charakter der für diese Encephalitiden charakteristischen perivaskulären Gliareaktionen hat *Spielmeyer* nachdrücklich den Standpunkt vertreten, daß diese Proliferation der perivaskulären

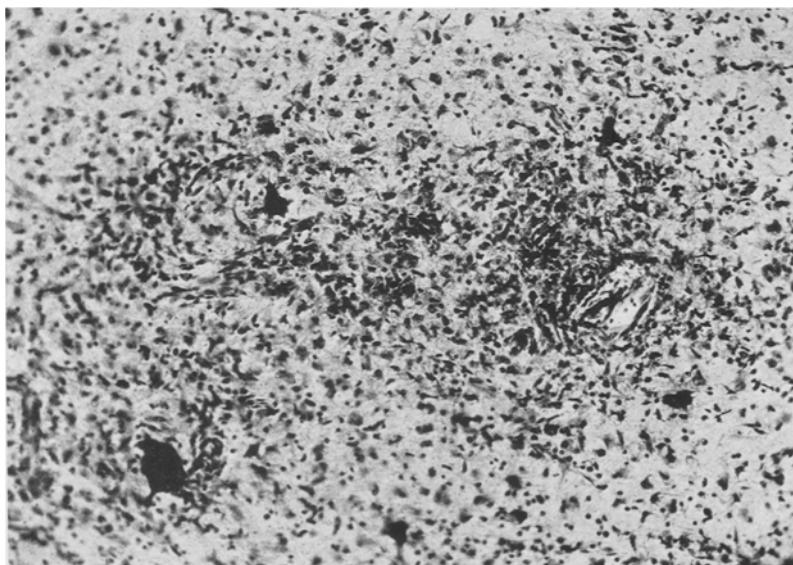


Abb. 15. Stärkere Vergrößerung aus Abb. 14 zeigt, daß sich inmitten der perivaskulären Glia-„Reaktion“ bereits blastomatös veränderte Zellen finden. *Nissl-Bild*.

Glia — eines *Stroma*-Gewebes — als Äquivalent eines Infiltrates, also als entzündlich zu bewerten sei. So könnte man also auch dieses Bild hier als Äquivalent des um infiltrierend wachsende Tumoren häufigen Entzündungswalles auffassen. Aber über den Charakter des *Nur*-Reaktiven hinaus sehen wir hier seitens der Gefäße den Übergang in „angiomatöse“ Bildungen, in den perivaskulären Gliaherden aber das vereinzelte Auftreten von Zellformen, die unzweifelhaft bereits blastomatös sind (Abb. 15). Und man erinnert sich der oben gemachten Feststellung, daß auch mit dem periadventitiellen Reticulum des „fertigen“ Gefäßknäuels sich Gliomzellen zu einer untrennbaren Einheit verbinden. Damit ist hier an einem besonders günstigen Objekt ohne weiteres die Vorstellung abzuleiten, daß der gliös-mesodermale Apparat als *Einheit* imponiert, nicht nur bei reaktiven (entzündlichen) Vorgängen, sondern

selbst bei der Blastombildung. Letzteres deckt sich mit der von *Hortega* auf Grund völlig anderer Beobachtungen geschaffenen Vorstellung des „*glio-vasculären Systems*“¹ als Baustein des Gliomwachstums. Und vielleicht weist die gerade in Gliomen so oft und ausgedehnt zu beobachtende Erscheinung, daß sich perivasculäre Zellkomplexe noch lange inmitten ausgedehnter Nekrosen erhalten, über die bloße Erklärung durch bessere Ernährungsmöglichkeit hinaus auf diesen „primären“ inneren Zusammenhang hin, der sich im Vergehen wie im Entstehen der Gliome kundgibt.

Auch im Rahmen der Probleme des Gliomwachstums überhaupt ist diese zwischen Reaktion und Blastombildung liegende Grenzstellung der *glio-vasculären* Wucherung nichts Fremdes; ist doch die Frage, ob ein Übergang proliferierter Gliazellen in Tumorelemente vorkommt, immer von neuem aus schwerwiegenden Anlässen erörtert worden, ebenso wie die Zuordnung eigenartiger ausgedehntester Gliawucherungen zur diffusen „*Gliose*“ oder „*Gliomatose*“ nach wie vor dem Belieben des Untersuchers überlassen erscheint.

Diese Feststellungen müssen hier deshalb gemacht werden, weil sie der Grund sind, der mir weitere Auseinandersetzungen über die theoretische Klassifizierung dieser „*angiomatösen*“ Wucherungen vorläufig unfruchtbare erscheinen läßt. Sie tragen nach der *Örtlichkeit* der Anfänge ihres Auftretens *reaktive* Züge; ihre *Morphologie* weicht von der sonst zu beobachtenden reaktiven Mesenchymproliferation aber ebenso ab, wie sie an *geschwulstartige* Gefäßwucherungen erinnert. Mehr ist im Augenblick jedenfalls nicht zu sagen.

Zusammenfassung.

Die in Gliomen zu beobachtenden mannigfaltigen mesenchymalen Strukturen sind in drei Hauptgruppen unterzubringen. Es handelt sich einmal um primär zur Geschwulst gehörendes Stroma, dann um organisatorische Bindegewebswucherungen als Folge regressiver Veränderungen, endlich um Gefäßknäuelbildungen, die auf der Grenze reaktiver und blastomatöser Wucherungen stehen. Ziel der Arbeit ist die bisher nicht versuchte Abgrenzung und Einordnung der beobachteten Erscheinungen nach diesen Gesichtspunkten.

Das mesodermale *Stroma* kann in Gliomen auftreten einmal in Form eines feinmaschigen Reticulums, dann in Gestalt einer unter Umständen äußerst dichten Durchsetzung des Tumors mit Capillaren. Beiden Formen kommt für die Gestaltung der Organisationsprozesse beim Eintritt regressiver Veränderungen eine erhebliche Bedeutung zu. Sie

¹ Mit dieser Bezeichnung ersetzt er die bisher übliche nichtssagende der „*Pseudorosetten*“ (*Cushing-Bailey*).

erleiden dabei Veränderungen, die als bereits reaktiv scharf von den ursprünglichen reinen Stromaformen getrennt werden müssen.

Die große quantitative Bedeutung der mesenchymalen *Organisation* im Gliom gegenüber ihrer sehr geringen bei nicht blastomatösen Parenchymenschäden im Zentralnervensystem erklärt sich ebenso wie ihre qualitativ stark abweichende Form nur zum Teil aus der Existenz eines stärker entwickelten mesodermalen Stromas. Weitere für das abweichende Verhalten wesentliche erklärende Momente sind das Versagen einer gliosen Organisation auch in den Randbezirken einer Nekrose sowie die offenbar besonderen Formen der Nekrosenbildung in Gliomen überhaupt.

Die in Gliomen nicht seltenen *Gefäßknäuel* lassen sich in ihren verschiedenen Erscheinungsformen zwanglos zurückführen auf eine primitive Form komplexer Gefäßsprossung, die bereits in der „Reaktionszone“ um infiltrierend wachsende Gliome herum zu beobachten ist. Sie bildet schon in ihren Anfängen eine Einheit mit der gleichfalls wuchernden perivaskulären Glia. In dieser finden sich bereits vereinzelte Blastomzellen, und auch die „fertigen“ Gefäßknäuel bilden insofern eigenartige gliovaskuläre Einheiten inmitten der Geschwulst, als sie unzweifelhaft Gliomzellen in periadventitiellen Bindegewebsmaschen führen.

Eine Auswertung der Befunde für die Klassifizierung der Gliome wird noch nicht versucht, da diese sich noch völlig im Fluß befindet, das Material zu eigener Stellungnahme in dieser Richtung aber nicht ausreicht.

Schrifttum.

- Askanazy, M.: Die Pathogenese der tödlichen Blutungen aus Krebsen. Zbl. Path. (Sond.-Bd. für M. B. Schmidt) **33** (1923). — Bielschowsky, M.: Über das Verhalten der Achsenzylinder in Geschwüsten des Nervensystems und in Kompressionsgebieten des Rückenmarks. J. f. Psychiatr. **7** (1906). — Casper, J.: Über die Veränderungen des Hirngewebes, insbesondere der Neuroglia, in der Umgebung der Hirngeschwülste. Z. Neur. **145** (1933). — Cushing, H. u. P. Bailey: Die Gewebsverschiedenheiten der Gehirngliome und ihre Bedeutung für die Prognose. Jena 1930. — Deery, Edwin M.: Some features of glioblastoma multiforme. Bull. Neur. Inst. N. Y. **2** (1932). — Elsberg, Ch. A. and Cl. C. Hare: The blood supply of the gliomas. Its relation to the tumor growth and its surgical significance. Bull. Neur. Inst. N. Y. **2** (1932). — Förster, O., MacLean u. O. Gagel: Ein Fall von Ganglio-Gliom der Regio hypothalamica. Z. Neur. **145** (1933). — Gagel, O.: Zur Topik und feineren Histologie der vegetativen Kerne des Zwischenhirns. Z. Anat. **87** (1928). — Goldmann: Studien zur Biologie der bösartigen Neubildungen. Brun's Beitr. **72** (1911). — Hortega, Rio del.: Estructura y sistematización de los gliomas y paragliomas. Arch. españ. Oncol. **2** (1932, Febr.). — Landau, M.: Über Rückbildungsvorgänge in Gliomen. Frankf. Z. Path. **11** (1911). — Meller u. Marburg: Zur Kenntnis des Wesens der sog. Czermak-von Hippelschen Netzhauterkrankung. Z. Augenheilk.

66 (1928). — *Roussy, G., J. Lhermitte, et Ch. Oberling*: Rapport sur la névrogolie et ses réactions pathologiques. *Revue. neur.* 1930. — *Roussy, G. et Ch. Oberling*: Les tumeurs angiomeuses des centres nerveux. *Presse méd.* 1930, 1. — *Schaltenbrand, G. u. P. Bailey*: Die perivasculäre Pia-Glia-Membran des Gehirns. *J. Psychol. u. Neur.* 35 (1928). — *Singer, Ludwig u. J. Seiler*: Untersuchungen über die Morphologie der Gliome. *Virchows Arch.* 287 (1933). — *Spielmeyer, W.*: Die histopathologische Zusammengehörigkeit der *Wilsonschen* Krankheit und Pseudosklerose. *Z. Neur.* 57 (1920). — Histopathologie des Nervensystems. Berlin 1922. — Infektion und Nervensystem. *Z. Neur.* 123 (1930). — *Stroebe, H.*: Über Entstehung und Bau der Gehirngliome. *Beitr. path. Anat.* 18 (1895).
