

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin [Direktor: Prof. Dr. *Rössle*]
und der Pathologisch-anatomischen Abteilung des Instituts *Bunge*, Antwerpen.)

Gliomstudien. I.

Problemstellung. Methodik.

Von

Hans-Joachim Scherer.

(Eingegangen am 7. März 1935.)

Der in erster Linie der Behandlung der Gliomfrage gewidmete letzte Kongreß der Deutschen Pathologischen Gesellschaft hat mit genügender Deutlichkeit gezeigt, daß trotz der gewaltigen, gerade in den letzten 10 Jahren auf diesem Gebiet entfalteten Forscherarbeit von irgendeiner befriedigenden Klärung des ganzen Fragenkreises keine Rede sein kann. Selbst wenn man zunächst auch sonst strittige Fragen der *allgemeinen* Geschwulstlehre beiseite läßt, ist die Tatsache unverkennbar, daß im Gebiete der Hirngeschwülste der Wirrwarr der Meinungen und die allgemeinen Unstimmigkeiten weitaus größer sind als in den meisten anderen Sondergebieten der Geschwulstforschung. Dies scheint in erster Linie darauf zu beruhen, daß die Untersuchung der Gliome — in erster Linie betrieben von Forschern, die der allgemeinen pathologischen Anatomie mehr oder weniger ferne stehen — sich in vielem gedanklich und methodisch von dem entfernt hat, was sonst in der Geschwulstlehre allgemein anerkannte Grundlage ist. Weiterhin aber gewinnt man den Eindruck, daß sich die ganzen Erörterungen hier etwas allzusehr in längst ausgefahrenen Geleisen bewegen, und daß das in vieler Beziehung doch stark veränderte Gesicht, das die moderne Pathologie gewonnen hat und weiter zu entwickeln im Begriffe ist, die Gliomforschung bisher erstaunlich unberührt gelassen hat.

Im einzelnen läßt sich die Sachlage etwa so umreißen: Das Gliomproblem ist seit ungefähr 20 Jahren ein reines Problem der *Zelldiagnostik* geworden. Die außerordentlichen Nachteile dieser Einstellung erhellen zwar schon rein praktisch aus der Tatsache, daß das für diese Forschungsrichtung grundlegende Werk von *Bailey* und *Cushing* selbst einen sehr großen Teil aller Fälle als unklassifizierbar bezeichnet und von den klassifizierten Fällen volle 25% nur scheinbar als „Glioblastoma multiforme“ rubriziert, im Sinne des embryogenetischen Einteilungsprinzips der Autoren aber auch undefiniert läßt. Und auf wie schwankendem Boden selbst das Gebäude der klassifizierten Tumoren steht, erhellt am besten aus der Tatsache, daß andere Untersucher (prinzipiell gleicher Einstellung!) dieselben Geschwülste wieder ganz anders einreihen.

Dieser Tatbestand kann nicht wundernehmen. Es ist einer der primitivsten Grundsätze der pathologischen Anatomie, daß man eine Geschwulst nicht aus einzelnen ihrer Zellen diagnostizieren kann. „Die“ Geschwulstzelle als spezifisches Einzelelement ist bekanntlich eine Abstraktion, aber keine *morphologisch* definierbare Realität. Es ist in der allgemeinen Pathologie seit *Virchow* eine Selbstverständlichkeit, daß man die Artdiagnose eines Blastoms auf Grund seiner *gesamten* Gewebsstruktur, seiner Wachstumsform und Ausbreitungsweise stellt. Dies um so mehr, wenn klinische Fragestellungen aufgeworfen werden, da doch gerade die eben genannten Punkte für die klinisch dringendste Frage nach der „Bösartigkeit“ eines Gewächses in erster Linie ins Gewicht fallen. Gerade diejenigen aber, deren Werk die klinische Auswertung der Gliommorphologie zum Ziele hatte, haben diese wichtigsten Punkte völlig vernachlässigt. Das ganze Ergebnis der komplizierten *Baileyschen* Einteilung (und aller ihrer zahllosen, von verschiedenen Seiten versuchten Modifikationen) in dieser Richtung besteht doch darin, daß reife Geschwülste (wie z. B. Astrocytome) gutartiger sind als unreife — eine auch vorher von niemandem bestrittene Erfahrungstatsache der pathologischen Anatomie!

Was sonst nach *Bailey* und *Cushing* geschrieben worden ist — und das ist ungeheuer viel — hat zwar im einzelnen vieles modifiziert, sich aber methodisch und grundsätzlich auf der gleichen Linie gehalten. Selbst *Hortegas* Geschwulstwerk kann hiervon nicht ausgenommen werden. Gewiß steht die Arbeit dieses genialen Morphologen als *Morphologie* turmhoch über allen anderen Arbeiten dieser Gruppe; aber auch sie beschränkt sich im Prinzip auf Zell- und Strukturbeschreibung, ist also reine *Statik*: die *dynamische* Betrachtung fehlt auch hier völlig.

Nun hat *Ostertag* jüngst insofern einen anderen Weg vorgeschlagen, als er die gesamte Morphologie und Biologie der Gliome von ihrem „dysontogenetischen“ Entstehungsmechanismus aus erfassen möchte. Auf die schweren Bedenken, die sich an sich einer Verallgemeinerung dysontogenetischer Entstehungsmöglichkeiten auf sämtliche Gehirngeschwülste im allgemeinen entgegenstellen (siehe z. B. auch die Skepsis in *Henschens* Referat S. 26—32) soll gar nicht eingegangen werden. Nur auf den *prinzipiellen* Gesichtspunkt kommt es hier an, daß eine ausschließlich auf „Präformation“ abgestellte Betrachtung der Dynamik des Geschwulstgeschehens ebensowenig gerecht zu werden vermag, wie cytologische Feinheiten. Geben doch die nachdrücklichsten Verfechter dysontogenetischer Geschwulstbetrachtung selbst die *große Beeinflussbarkeit der Geschwulst„anlagen“* durch *äußere* Faktoren zu: *Fischer-Wasels* grundsätzlich, *Ostertag* indirekt durch die Arbeit seines Schülers *Müller* über die Änderung des Gewebscharakters von Gliomen durch nichtradikale Operationen. Womit ja die große morphologisch-biologische Bedeutung „epigenetischer“ Regulationen eo ipso betont ist.

Durch alle bisher genannten Auffassungen schimmert doch mehr oder weniger deutlich die stillschweigende Voraussetzung hindurch, daß eine Geschwulst ein Zellhaufen ist, und zwar ein Haufen *gleichartiger* Zellen, die sich alle aus einer Zellform entwickelt haben, und deren Weiterentwicklung durch den „teratogenetischen Terminationspunkt“ ein für allemal in eine bestimmte Bahn gezwungen ist.

Ich stelle dem grundsätzlich die Auffassung der Geschwulst als eines kompliziert gebauten, in gewissem Grade selbständigen Organismus, gegenüber mit allen Beeinflussungsmöglichkeiten eines solchen durch die „Umwelt“, in erster Linie durch die neuerdings ja mehr und mehr betonte „Reaktionslage des Wirtsorganismus“, von dem die Geschwulst eben doch trotz allem weitgehend abhängig und beeinflussbar bleibt. Dies hält sich durchaus im Rahmen der klassischen Definition der Geschwulst als einer „autonom wachsenden“ Gewebsmasse (*Borst*), eines „organoiden“ Wachstumsprozesses (*Eugen Albrecht, Goldmann*). Die Art und Weise, in der die „cytologische“ und „histogenetische“ Gliomforschung betrieben wurde und wird, schlägt aber dieser Definition geradezu ins Gesicht; vernachlässigt sie doch ganz und gar die vielfältigen inneren korrelativen Bindungen, die für ein „autonom“ wachsendes Gebilde unbedingt vorauszusetzen sind. Daß die rein statisch-cytologische Betrachtung den Geheimnissen eines autonom wachsenden, organoid gebauten Gewebekomplexes im Organismus nicht sehr nahekommen konnte, liegt auf der Hand, und ist durch das Gliomschrifttum klar bewiesen. Überall wird dort vergessen, daß die alte *Virchowsche* Unterscheidung „histogener“ und „organoider“ Geschwülste längst aufgegeben werden mußte in dem Sinne, daß es *nur* organoide Geschwülste, aus Geschwulstparenchym und Geschwulststroma gebildet, gibt; daß „die“ Geschwulstzelle als morphologisch durch bestimmt definierbare spezifische Eigenschaften erkennbares Element überhaupt nicht existiert; daß endlich und vor allem — um mit *Borst* zu reden — das Geschwulstproblem *nicht* ein Problem der *Differenzierung*, sondern des *Wachstums* ist. Oder daß, wie *Rössle* noch schärfer formuliert, die Geschwulstbildung „eine Ausartung der Wachstumsfunktion von Zellen“ darstellt. Dieser fundamentale Satz der ganzen Geschwulstlehre wird gerade von den auf die Dysontogenese eingeschworenen Untersuchern ebenso vernachlässigt wie von den „Histogenetikern“. Zwar stehen wohl alle Forscher theoretisch auf dem Boden dieser klassischen Lehre, ihre Arbeiten aber bleiben tatsächlich oft in mehr oder weniger krassem Gegensatz dazu.

Es liegen bei den skizzierten, am reinsten durch *Bailey-Cushing* einerseits, *Ostertag* andererseits repräsentierten Anschauungen und der hier von mir versuchten Forschungsrichtung im Grunde *prinzipiell verschiedene Betrachtungsweisen des Naturgeschehens* vor; darüber muß man sich klar sein, um unnütze Streitereien über die „Qualität“ dieser

Meinungsverschiedenheiten von vornherein auszuschalten. Wem es darauf ankommt, die Naturerscheinungen in ein das didaktische Bedürfnis befriedigendes Schema zu pressen, der wird sich naturgemäß mit einer Einteilung nach Art der *Bailey-Cushings* zufrieden geben; denn eine solche Betrachtungsweise setzt gezwungenermaßen (willkürliches!) Herausgreifen irgendeines Merkmals (hier der Zellform) aus der Fülle aller anderen voraus, die sich dem Schema nicht fügen. Wer seine Befriedigung in großen, etwas fatalistisch betrachtenden Gruppierungen der vorliegenden Phänomene auf Grund embryogenetischer Daten sucht, die dem formalgenetischen Gefühl Genüge tun, dem wird die *Ostertagsche* oder eine ähnliche Einteilung manches geben. Aber weder die eine noch die andere Betrachtungsweise können den befriedigen, der die Pathologie nicht als Systematik, sondern als *Biologie* — Wissenschaft vom *Leben!* — nimmt und deshalb alle krankhaften Vorgänge als *Vorgänge* in allen ihren Lebensäußerungen und gegenseitigen Bedingtheiten zu erschließen sucht — auch aus dem „toten“ Präparat. Wenn man sich der großen hier liegenden Gefahren bewußt bleibt, wird man sie unschwer vermeiden können. Kritisches Abwägen aller in Frage kommenden Möglichkeiten gegeneinander wird selbst bei dieser unstarren dynamischen Betrachtungsweise die „Wiederbelebung des anatomischen Präparates“ (*Ricker*) vor haltlosen Spekulationen schützen können. Dies hoff ich — als *allgemeines* Ergebnis dieser Arbeiten — im folgenden beweisen zu können.

Und diese Betrachtungsweise läßt naturgemäß am ehesten später einmal eine auch für die Klinik brauchbare Auswertung erwarten, die ja von der mehr und mehr in cytologische Spielereien ausgearteten schematischen Forschungsrichtung schwer enttäuscht worden ist. Um den oft genug unheilvoll gewordenen Fehler zu vermeiden, die an sich unübersichtlichen Verhältnisse durch Vermengung mit klinischen Gesichtspunkten von vornherein gänzlich undurchsichtig zu gestalten, beschränke ich mich hier auf eine streng morphologisch-biologische Darstellungsweise. Darstellung von *Tatsachen* ist zunächst das einzige Ziel; ihre Auswertung für kausale Fragen wie für klinische Bedürfnisse kann erst eine spätere Etappe bilden.

Ziel dieser Studien ist also, kurz zusammengefaßt, eine Zurückführung der Gliomforschung zum zentralen Problem der Geschwulstforschung überhaupt: dem Problem des abartigen Wachstums. Gegenstand der Gliomuntersuchung ist demnach in erster Linie Wachstums- und Ausbreitungsweise, Verschiedenheiten der Strukturbildung (als der morphologisch am besten faßbaren Seite der Wachstumsfunktion) sowohl in verschiedenen Tumoren als besonders in ein und derselben Geschwulst; und all dies nach Möglichkeit immer von der Auffassung aus untersucht, daß in voller Entwicklung begriffene Lebensprozesse vorliegen, nicht einfach irgendwie zu rubrizierende starre Zustände.

Es versteht sich von selbst, daß die Methodik den Zielen der Arbeit weitgehend Rechnung trägt. Als Basis des mikroskopischen Studiums jedes einzelnen Gliomfalles dient (nach eingehender makroskopischer Untersuchung) stets der große, den gesamten Geschwulstquerschnitt mit seiner Umgebung umfassende Celloidinschnitt. Für die Erforschung eines Wachstumsprozesses muß in erster Linie seine Wachstumszone maßgebend sein. Nichts kennzeichnet die Einstellung der bisherigen histologischen Gliomforschung besser als die Tatsache, daß das Wort Wachstumszone — von vereinzelt Ausnahmen (z. B. *Chiovenda*) abgesehen — in neueren Arbeiten gewöhnlich überhaupt nicht mehr vorkommt! Nach Möglichkeit werden so Stufenschnitte durch verschiedene Ebenen der Geschwulst untersucht. Die an sich natürlich gebotene Methode vollständiger Serienuntersuchung jedes Falles scheitert praktisch leider an der ja meist gewaltigen Größe der Geschwülste. Bezüglich der Färbeverfahren diene als Basis die *Nissl*-Färbung; diese ideale Gliadarstellungsmethode hat den großen Vorzug, gerade für die in der Randzone oft vorliegenden komplizierten, sehr wichtigen Vermischungen „reaktiver“ und „schon blastomatöser“ Vorgänge in ihrer Gesamtheit eine viel weitergehende Analyse zu erlauben (durch Vergleich mit den bekannten Bildern rein reaktiver Veränderungen), als irgendeine andere Färbung. Es ist selbstverständlich, daß außerdem alle in Frage kommenden Methoden spezieller Art für Zellen und Zwischensubstanzen herangezogen werden, sei es an Celloidin- oder Paraffinschnitten, sei es mit Hilfe der Gefriermethode. Für die Materialauswahl ergibt sich aus dem Gesagten von selbst, daß Operationsmaterial für diese Studien ausgeschaltet werden mußte; sie setzen das Gesamtgehirn als Studienobjekt voraus.

Schrifttum.

Bailey and Cushing: Tumors of the Glioma Group. 1926. — *Borst*: Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1902. — *Chiovenda*: I gliomi dell'encefalo. Bologna 1933. — *Fischer-Wasels*: Allgemeine Geschwulstlehre. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 14, 2. Berlin: Julius Springer 1927. *Goldmann*: Bruns' Beitr. 72 (1911). — *Henschen*: Verh. dtsch. path. Ges. 1934. — *Hortega*: Arch. españ. oncol. 2 (1932). — *Ostertag*: Verh. dtsch. path. Ges. 1934. — *Ricker*: Z. Neur. 117 (1928). — *Rössle*: Wachstum der Zellen und Organe, Hypertrophie und Atrophie. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 14, 1. 1926.
