

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

Gliomstudien. II.

Über die Grenzen der Zelldiagnostik in Gehirngeschwülsten, dargestellt am Beispiel des „Glioblastoma multiforme ganglioides“.

Von

Hans-Joachim Scherer.

Mit 20 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 7. März 1935.)

Einleitend habe ich kurz ausgeführt, aus welchen *allgemeinen* Gründen mir die in den letzten 10 Jahren betriebene Art der Gliomforschung als innerlich widerspruchsvoll und unfruchtbar erscheint. Bevor ich in den folgenden Mitteilungen versuche, neue Wege zu gehen, scheint es mir unvermeidlich, zunächst die *praktische Undurchführbarkeit* der augenblicklich noch fast allgemein üblichen Art der Geschwulstklassifikation an *konkreten Beispielen* zu erweisen. Denn die schon mehrfach erhobenen theoretischen Einwände (s. unten) sind bisher so gut wie erfolglos verhallt.

Die modernen Untersuchungen und Einteilungen der sog. Gliome gründen sich, von vereinzelten Ausnahmen abgesehen, ausschließlich auf die Gestalt ihrer Zellen. Diese soll — so wird seit *Bailey-Cushings*⁴ Gliomwerk fast allgemein gelehrt und geglaubt — erkennen lassen, von welcher Zellart die betreffende Gehirngeschwulst abstammt. Nun ist das an sich einleuchtend für *ausgereifte* Zellformen, also etwa für typische Astrocytome. Die von *Bailey-Cushing* und mehr noch von einem unübersehbaren Heer von Epigonen vertretene Lehre aber behauptet darüber hinaus, auch die *unreifen* Gliomformen nach ihrer Zellgestalt einordnen zu können auf Grund der Annahme, daß auch die unreifen Zellformen wenigstens gewissen *embryonalen* Entwicklungsstufen der Glia entsprächen.

Gegen diese Lehre ist zwar mehrfach von pathologisch-anatomischer Seite (zuerst von *Roussy*^{25, 26} und Mitarbeitern) aus *prinzipiellen* Gründen nachdrücklich Einspruch erhoben worden. Es handelt sich da vor allem um den Einwand, daß eine „Ähnlichkeit“ (an sich ja ein sehr elastischer Begriff!) mit irgendwelchen embryonalen Zellstadien noch nicht besagt, daß die Geschwulstzellen derartigen Entwicklungsstadien tatsächlich *analog* seien, daß also, mit anderen Worten, eine *histologische* Einteilung nicht ohne weiteres in eine *histogenetische* hinübergedeutet werden dürfe.

Trotz dieser und vieler anderer nur allzu berechtigter Einwände fährt bis heute der Großteil aller Veröffentlichungen fort, die Gehirngeschwülste nach dem *Baileyschen Schema* — sei es auch mit gewissen Modifikationen — zu klassifizieren, also grundsätzlich die Zellgestalt als allein maßgebendes Merkmal des Glioms zu betrachten. Eine ungeheure Summe von Material und Arbeitskraft wird so fortgesetzt an eine innerlich unfruchtbare Sache verschwendet. Aus diesem Grunde ist es bestimmt nicht überflüssig, *an Stelle der offenbar fruchtlosen prinzipiellen Einwände hier an konkreten Beispielen die praktische Undurchführbarkeit der histogenetischen Gliomdiagnostik eingehend nachzuweisen*. Sie geht im Grunde ja schon aus *Baileys* eigener Darstellung hervor, und alle seitdem gegebenen Einteilungen bis zum jüngsten Schema *Henschens*¹⁶ zeigen genau dasselbe: Folgerichtig durchgeführt wird nur eine Klassifizierung der *reifen* Gliageschwülste entsprechend den in neuerer Zeit ausgebauten Einteilungen der normalen reifen Glia (Astrocytome, Oligodendrogiome usw.); die unreifen jedoch werden wohl mit Namen versehen, bleiben aber tatsächlich undefiniert.

Nun stellt sich das Problem der cytologischen Diagnostik in unreifen Blastomen ja keineswegs nur für die Gehirngeschwülste. Da die Zellen einer „unreifen“ Geschwulst eben durch die mangelnde Differenzierung zellspezifischer Merkmale gekennzeichnet sind, muß ihre histogenetische Ableitung naturgemäß auf ein Rätselraten hinauslaufen. Diese Erkenntnis hat in der allgemeinen Pathologie längst zu einer gewissen Resignation geführt; hier ist man sich allgemein darüber klar, daß für so manche kleinzellige unreife Geschwülste (z. B. des Naseninneren) nicht einmal ihre bindegewebige oder epitheliale Abkunft klarzustellen ist, daß man also nicht einmal die Frage Sarkom oder Carcinom zu beantworten vermag, von weitergehenden Spezialdiagnosen ganz zu schweigen. *Die Neurohistologie ist heute aber, wie ein Blick auf das Gliomschrifttum lehrt, von dieser naturgebotenen Bescheidenheit weiter denn je entfernt*. Was hier ziemlich allgemein geschieht ist weiter nichts als eine fortgesetzte grundsätzliche *Überschätzung der nun einmal bestehenden Grenzen unseres diagnostischen Könnens*. Dies soll in dieser Arbeit nachgewiesen werden, um den Weg für eine fruchtbare Gliomforschung freizumachen, die sich nicht mehr in der scheinbaren Lösung unlösbarer Rätsel erschöpft.

Ich wähle als besonders anschauliches Beispiel den Typ einer unreifen Gehirngeschwulst, bei der die Frage zur Entscheidung steht, ob ein ganglionzellbildender Tumor vorliegt oder nicht. Um Mißdeutungen zu vermeiden, sei von vornherein bemerkt, daß ich natürlich nicht etwa das Vorkommen und die sichere Erkennbarkeit einwandfreier Ganglioneurome und Gangliocytome im Zentralnervensystem in Zweifel ziehen will; es ist eine Reihe von Fällen beschrieben, wo durch den Gehalt der Geschwulstzellen an *Nissl*-Schollen und Endofibrillen oder durch die Beobachtung *einwandfreier* Neuroblasten der nervöse Charakter der

Geschwulst beweisbar und bewiesen ist. Wo also mit anderen Worten die *Ausreifung* der Geschwulstzellen ihre Artdiagnose ermöglichte.

Daneben aber weist das Schrifttum über Ganglioneurome eine Reihe von Fällen auf, wo die genannten für Ganglienzellen charakteristischen Kennzeichen nicht vorhanden waren, wo die Untersucher aber auf Grund anderer höchst anfechtbarer Merkmale trotzdem vorbehaltlos die Diagnose eines „unreifen“ Ganglioneuroms stellten. Einige dieser Geschwülste nun bilden eine meines Erachtens morphologisch ihrer Zellgestalt nach sehr eindeutig charakterisierte Gruppe, und sie sind zur beispielhaften Erörterung über die Grenzen der Zelldiagnostik schon deshalb besonders geeignet, weil der Beschreibung bzw. den Abbildungen nach sicher gleichartige Geschwülste von anderen Untersuchern wieder mit derselben Sicherheit mit ganz anderen Bezeichnungen versehen werden. *Fälle dieser Art sind unter folgenden Namen veröffentlicht* *: *Ganglioneurom oder Gangliogliom* [Schmincke³¹ (1914), Paul¹⁹, Wätjen³⁵, Courville⁹ (1931)], *Astroblastengliom* (Alpers²), *Retothelsarkom* (Foot¹⁴), *Glioblastoma multiforme ganglioides* (Förster und Gagel¹³), und die Reihe verschiedenartiger Diagnosen ließe sich unter Anführung entsprechender Arbeiten leicht noch um einige vermehren, wie im Verlaufe der Schilderung gezeigt werden soll. Schon die eben gegebene Gegenüberstellung grundverschiedener Diagnosen einer und derselben Geschwulst aber beweist wohl zur Genüge, daß eine eingehende Klarstellung der Ursachen dieser auffälligen Meinungsverschiedenheiten eine entscheidend wichtige Aufgabe ist. Denn man kann sich über diese Unstimmigkeiten keineswegs etwa damit hinwegsetzen, daß man einen Großteil der Arbeiten von vornherein als „unbedeutend“ ausschließt: Stammen sie doch nicht von irgendwelchen Gelegenheitshistologen, sondern von Forschern wie Wätjen, Foot, Gagel usw. Also „vereinzelte diagnostische Irrtümer“ können die Sachlage bestimmt nicht erklären, es muß dieses Durcheinander auf grundsätzlichen Fehlern beruhen.

Meine eigenen Erfahrungen mit den so verschiedenartig aufgefaßten, morphologisch — d. h. *cytologisch* — meines Erachtens aber einwandfrei einheitlichen ** Geschwulstgattung erstreckt sich auf 2 Fälle (Berlin 1296/32 und Antwerpen 156/34), die eingehend mit allen in Frage kommenden Methoden untersucht wurden.

* Die Einordnung der Geschwülste nach der *Beschreibung* ist deshalb sehr erschwert, weil von den Autoren naturgemäß jeweils diejenigen Merkmale ausführlich dargestellt werden, die für ihre Diagnose entscheidend sind, während man über viele andere wichtige Punkte oft keine Auskunft bekommt. Ich mußte mich deshalb — besonders bei den Arbeiten von Foot und Alpers — mehr an die Abbildungen als an die Beschreibung halten. *Absolut einwandfrei* ist die Übereinstimmung auch in allen Einzelheiten mit den Fällen Pauls, Wätjens, Förster-Gagels und Fooths.

** Um eine schnelle Nachprüfung zu ermöglichen, füge ich meinen Abbildungen den Hinweis bei, mit welchen Bildern anderer Autoren sie jeweils übereinstimmen.

In beiden Fällen lagen Geschwülste des Temporallappens vor, und zwar bei Erwachsenen, in einem Falle ein mehr umschriebenes apfelfroßes Blastom mit Neigung zu Nekrosen, im anderen ein etwas mehr diffus wachsender Tumor mit ausgedehntem Einbruch in die Meningen.

Gleichfalls im Temporalpol saßen die Geschwülste derselben Gruppe von Schmincke (1914) und Courville (1931), während der Fall von Wätjen parietal, der von Alpers im Corpus callosum und von Paul im Kleinhirnwurm saß. Der Förster-Gagelsche Fall erstreckt sich diffus durch die ganze vordere Hirnbasis von der Vierhügelgegend bis in die Augenbulbi. Es scheint demnach auch diese nach ihrer

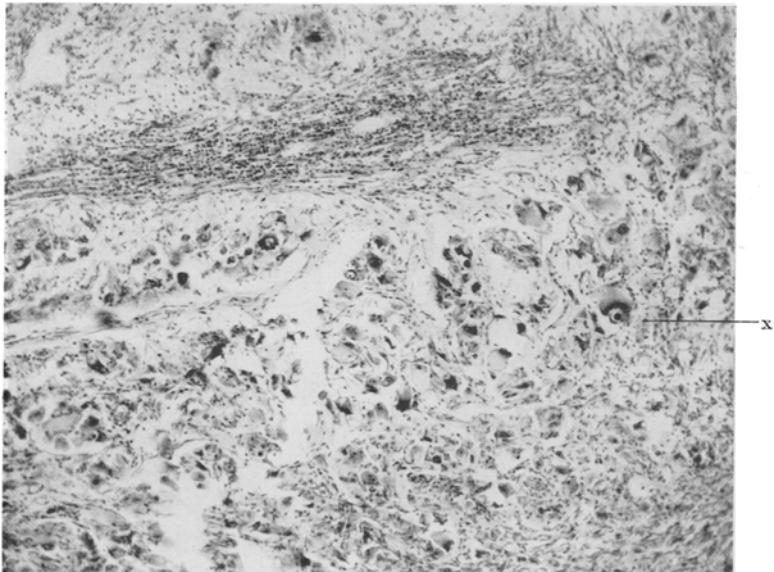


Abb. 1. Aufbau der Geschwulst aus sehr großen Zellen mit gebläht, homogen erscheinendem Zelleib und teilweise ganglionzellähnlichen Kernen mit großem Kernkörperchen (bei x). Oben lymphozytenreicher Bindegewebsstreifen, gleichfalls ein typischer Befund. Gefrierschnitt, Cresylviolett. Vgl. Förster-Gagel Abb. 36!

Zellgestalt als einheitlich imponierende Gruppe in *Wachstum* und *Ausbreitung* große Verschiedenheiten aufzuweisen. Auch dies ein Beispiel für den 'sehr beschränkten Wert einseitig auf die Zelleigentümlichkeiten gerichteter Gliom-betrachtung.

Was nun an diesen Geschwülsten sofort in die Augen fällt, das ist das massenhafte Vorkommen von *Riesenzellen* in einer Größe, die selbst für Gliome absolut ungewöhnlich ist. Wätjen, der eingehende Messungen vorgenommen hat, fand Zellen bis zu etwa 400μ Durchmesser, die also fast mit bloßem Auge sichtbar waren! Abgesehen von dieser selbst für Riesenzellen recht ungewöhnlichen Größe aber zeigen die fraglichen Zellelemente eine außerordentlich reichhaltige, bunte Morphologie. Außer einkernigen kommen äußerst kernreiche Riesenelemente vor, „typisch“ gestaltete Kerne neben völlig atypischen (vgl. Abb. 5), verzerrten Chromatinmassen, ferner eigentümliche Zelleinschlüsse, und die

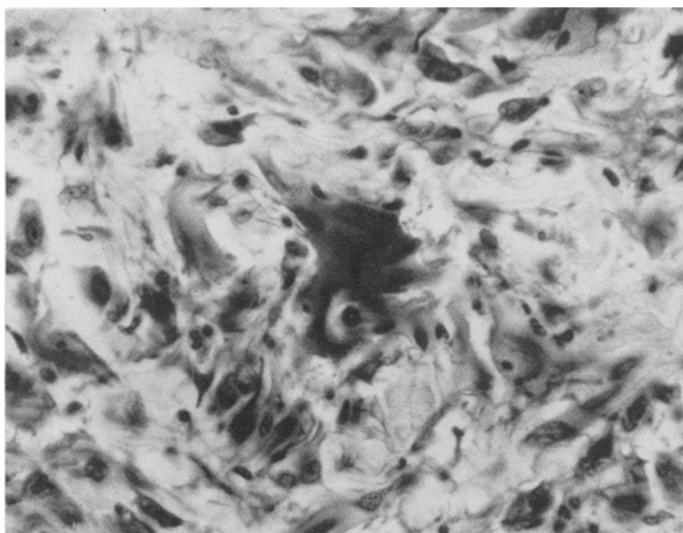


Abb. 2. Ganglionzellartiger Kern in multipolar erscheinendem Zelleib. *Nissl*-Bild.

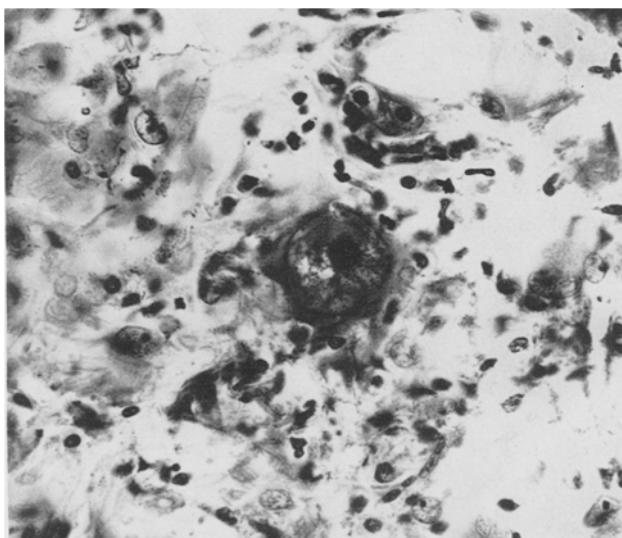


Abb. 3. Riesiger ganglionzellähnlicher Kern fast ohne Plasma. *Nissl*-Bild.

Gestalt des Zelleibes ist nicht weniger mannigfaltig als die der Kerne (vgl. Abb. 2 mit 4). Auf all dies wird später noch im einzelnen zurückzukommen sein. Das, was hier aber in erster Linie interessiert, ist das Vorkommen derartiger „Riesenzellen“ mit einem riesengroßen runden

Kern mit ebenfalls großem, aber meist doch proportionierten Kernkörperchen und scharf gezeichneter Kernmembran. Schon bei schwacher Vergrößerung (s. Abb. 1) fallen diese Formen auf, und sie sind es, die offenbar von vornherein eine gewisse Suggestivwirkung in Richtung der „Ganglienzelle“ ausüben. Denn der „große, bläschenförmige Kern mit ebenfalls großem, rundem, scharf begrenztem Kernkörperchen“ spukt nun einmal noch überall als „Charakteristikum“ der Ganglienzelle herum. Dazu kommt, daß man nicht ganz selten derartige Kerne in

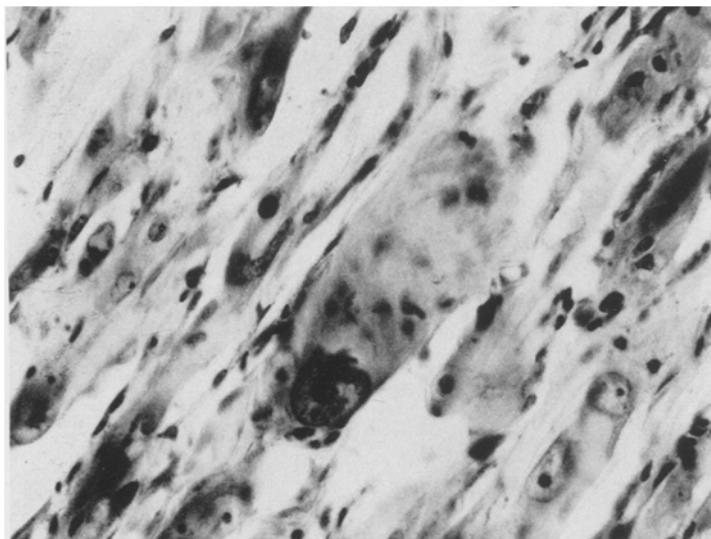


Abb. 4. Ganglienzellähnlicher Kern in riesigem längsovalen, an gemästete Glia erinnernden Leib mit Zelleinschlüssen. *Nissl-Bild.* Vgl. *Foot* Abb. 2.

einem großen Plasmaleib von einem Umriß antrifft, der durch seine fortsetzungsaufmerksame Ausläufer die Illusion einer „atypischen Riesenganglienzelle“ noch verstärkt (Abb. 2). Freilich stößt man nicht selten auch auf fast plasmalose derartige Riesenkerne (Abb. 3), wo dann von einem ganglienzellähnlichen Zelleib schon gar keine Rede sein kann; aber hier wird dann eben eine besonders hochgradige Atypie angenommen. Bedenklicher müßte schon ein Bild stimmen wie Abb. 4, wo man einen solchen „Ganglienzellkern“ exzentrisch in einem riesigen längsovalen, glatt-randig konturierten und homogen „mattscheibenartig“ getönten Zelleib antrifft, der somit durchaus an den Leib einer riesigen, sonst aber typischen gemästeten Gliazelle erinnert. In einem solchen Falle spricht dann doch in dubio ebensoviel *für* (der Kern) wie *gegen* (der Zelleib) atypische Ganglienzelle; dagegen kann gegen atypische gemästete Gliazelle eigentlich einzig und allein das große Kernkörperchen geltend gemacht werden.

Ist das nun aber wirklich ein für die Ganglienzelle spezifisches Moment? Daß *normale* Gliazellen kein solches Kernkörperchen aufweisen, ist hinreichend bekannt. Aber ebenso ist es jedem Erfahrenen geläufig, daß bei *proliferativen* Gliaveränderungen (ich spreche hier von der Makroglia) ein oft recht deutliches Kernkörperchen auftritt. Und dies Verhalten ist keineswegs auf die Glia beschränkt, sondern gilt ebenso für Bindegewebe und überhaupt für jedes wuchernde Gewebe, wie man längst weiß. Ich zitiere hier den Satz Rössles²⁴: „In lebhaft wuchernden Geweben z. B. sind die Zellen mit relativ großen Kernen *und* Kernkörperchen ausgestattet, gleichgültig ob die Zellvermehrung durch

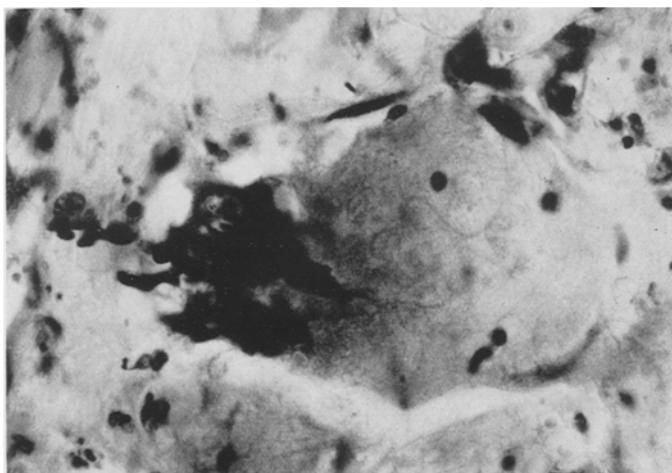


Abb. 5. In einem riesigen Zelleib umlagern gewaltige Chromatinmassen einen eben noch erkennbaren „bläschenförmigen“ Kern mit großem Kernkörperchen. Nissl-Bild.

Regeneration, Hypertrophie oder durch *geschwulstmäßiges Wachstum* bedingt ist.“ (Kursivdruck von mir.) Wenn man also in einem offenbar so wildwachsenden Tumorgewebe *große Kerne* mit *großem* Kernkörperchen antrifft, so könnte man dies von vornherein ebenso sehr auf ihre abnorme Wachstumstendenz beziehen als sich auf ihre Ganglienzellähnlichkeit berufen: Es ist schon auf Grund unserer eben zitierten *allgemeinen* Kenntnisse erwiesen, daß sich derartige Kernstrukturen *sekundär* entwickeln können, also keine primäre spezifische Zelleigenschaft zu beweisen brauchen.

Auf die nachweisbar große Rolle, die sekundäre Veränderungen der Zellform spielen können, werde ich in einer späteren Mitteilung noch zurückkommen. Denn die der modernen Gliomforschung allgemein stillschweigend zugrunde gelegte Annahme, daß diese oder jene Zellform unbedingt etwas primär Wesentliches verrate, ist durch nichts begründet.

Kehren wir von dieser allgemeinen Abschweifung zu unserem speziellen Fall der so gern als *Gangliogliom* betrachteten Riesenzellgeschwulst zurück,

so ergibt sich bei genauer Untersuchung, daß sich tatsächlich alle Übergänge von Kernen, die ihrer Chromatinstruktur nach als glial zu betrachten sind, zu solchen mit größer und größer werdendem Kernkörperchen finden lassen. Abb. 6 belegt das für einige isolierte Kerne und Abb. 7 für mehrkernige Riesenzellen. Hier sieht man (Abb. 6), wie sich neben einem länglichen „bohnenförmigen“, höchstwahrscheinlich gliosen Kern mit recht fein verteiltem Chromatin ebenso große, genau ebenso bohnenförmig konturierte Kerne finden, die die gleiche Chromatinverteilung

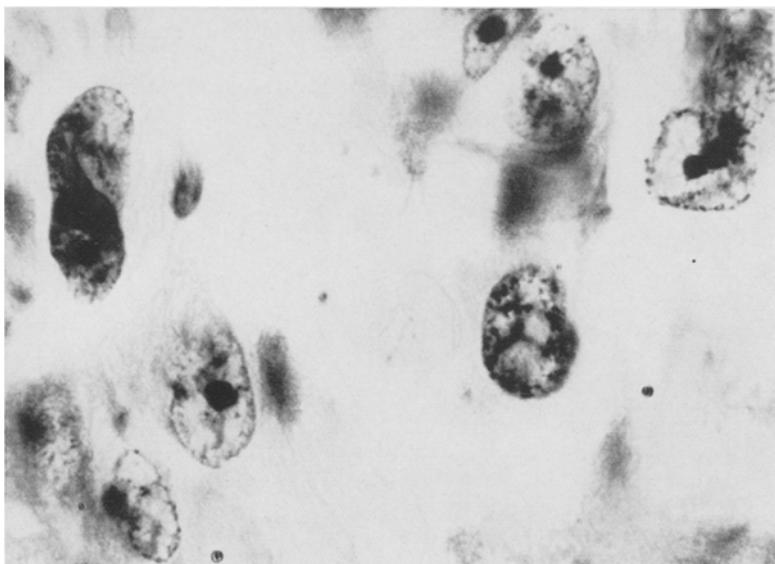


Abb. 6. Bohnenförmige Kerne mit durchaus an Makrogliazellen erinnernder Chromatinverteilung, teils ohne (rechts von der Mitte), teils mit großem Kernkörperchen (links unten, rechts oben). Nissl-Bild, Immersionsaufnahme. Vgl. Förster-Gagel Abb. 23.

noch erkennen lassen, daneben aber schon einen großen, runden, zentral sitzenden Nucleolus entwickelt haben; auch eine Kernmembran erscheint auf diesem Stadium bereits recht deutlich. Es wird aber doch niemand im Ernst behaupten wollen, die zwei Elemente nur auf Grund der genannten Unterschiede als Repräsentanten grundverschiedener Zellgruppen (hier Makroglia-, dort Ganglienzellkern) erkennen zu können *. Daß sich dasselbe, was hier für (fast) plasmalose Kerne gezeigt werden konnte, auch in den plasmareichen ein- oder vielkernigen Riesenzellen feststellen läßt, veranschaulicht Abb. 7. Auch in diesen vielkernigen

* Es sei hier kurz daran erinnert, daß eine Form Alzheimer'scher Gliazellen bei der Wilsonschen Krankheit bzw. Pseudosklerose ebenfalls durch ganglienzellähnliche Kerne mit riesigem Kernkörperchen ausgezeichnet ist, ebenso an die große Ganglienzellähnlichkeit der Kerne der sog. „Opalski“-Zellen bei der gleichen Krankheitsgruppe.

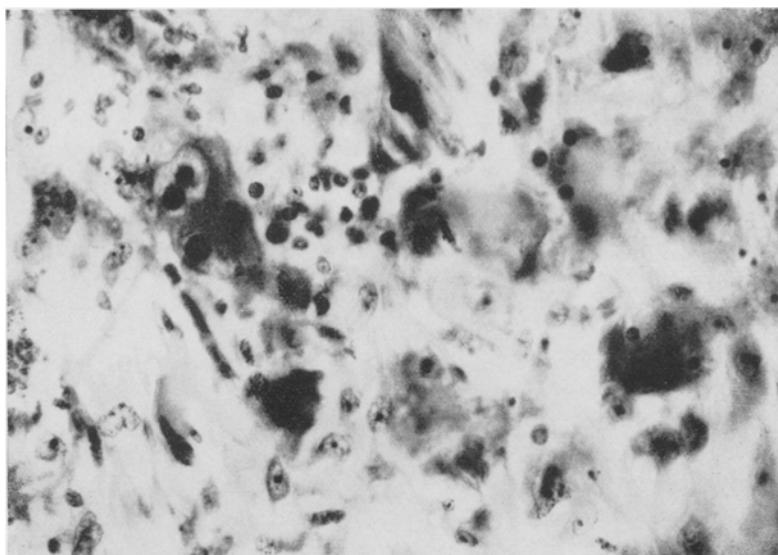


Abb. 7. Vielkernige Zellelemente. Unten von der Mitte (nur schattenhaft erkennbar!) ein solches Gebilde mit Kern mit sehr kleinem Nucleolus, die Zelle am rechten Bildrand zeigt schon größere, die am linken noch stärker geschwollene Nucleolen. *Nissl*-Bild.

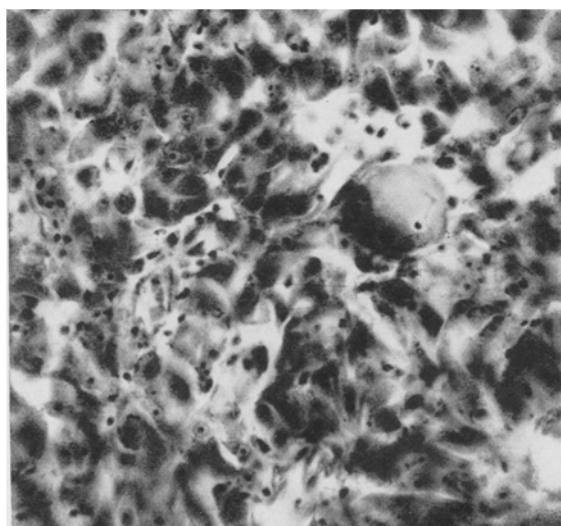


Abb. 8. Hypernephrom mit ganglienzellähnlichen Kernen, zum Teil in großem, mattscheibenartigem Zelleib (rechts oben von der Mitte). *Nissl*-Bild.

Elementen besteht eine eindeutige Tendenz, größer und größer werdende Kernkörperchen zu entwickeln. Die Übergänge zwischen Kernen mit

eben erkennbar auftretendem Nucleolus über solche, wo die Proportion der in Ganglienzellen gewöhnlichen entspricht (vgl. Abb. 2) bis zu Formen, wo das riesenhaft gewordene Kernkörperchen fast den gesamten Kern erfüllt, sind völlig fließend, ohne jede scharfe Grenze. Jede weitere Erörterung über die Beweiskraft ganglienzellähnlicher Zellformen kann aber sehr einfach dadurch beendet werden, daß man ganz entsprechende Zellbilder aus einem bestimmt *nicht* nervösen Tumor beibringt. Abb. 8 stammt aus einem Hypernephrom, und sie zeigt große Kernkörperchen in bläschenförmigen Kernen mit deutlicher Kernmembran nicht nur in kleinen Zellelementen, sondern auch in einer doppelkernigen großen Zelle mit großem „mattscheibenartigem“ Zelleib. Ich verweise hier auch auf Abbildungen von Cox¹⁰, der entsprechende „Ganglienzellkerne“ in Osteosarkomen usw. abbildet; seiner kurz angedeuteten skeptischen Bewertung derartiger Kernmerkmale schließe ich mich auf Grund umfangreicherer Studien in dieser Richtung voll und ganz an.
Derartige Kerne allein berechtigen nicht zur Diagnose Ganglienzelle.

Wie groß die diagnostische Unsicherheit in diesem Punkt augenblicklich ist, wird durch nichts besser veranschaulicht als durch die kürzlich erschienene Arbeit von Montgomery und O'Leary¹⁷ über „Multiple Ganglioneuromas of the skin“. Die Verfasser bringen dankenswerterweise ausführlich die von verschiedenen prominenten amerikanischen Pathologen für ihre Geschwülste gegebenen Diagnosen. Und da ergibt sich die höchst lehrreiche Tatsache, daß sich die befragten Allgemeinpathologen für „Granulome“, jedenfalls nicht nervöse Bildungen, aussprechen, die Neurohistologen aber mit derselben Sicherheit für Ganglioneurome! Auch hier spielt die Kernform eine entscheidende Rolle.

Da wir mit dem Zellkern diagnostisch nicht zum Ziele kommen können, werden wir uns nach für Ganglienzellen charakteristischen Zellleibsbestandteilen umsehen müssen. Nissl-Schollen sowie endo- und extracelluläre Neurofibrillen kommen hier in Frage. Dabei darf man als beweiskräftig unter letzteren natürlich nur solche Fibrillen ansehen, die tatsächlich nachweisbar aus dem auf Ganglienzelle verdächtigen Zellelement entspringen. Im einschlägigen Schrifttum wird hier nämlich ein gewisser Mißbrauch damit getrieben, daß in einem solchen Tumor überhaupt Neurofibrillen * vorkommen. Ich stelle demgegenüber nur kurz fest: *Es gibt praktisch keinen Hirntumor, in dem nicht Neurofibrillen vorkommen, präexistente nämlich.* Für ausgereifte astrocytäre Tumoren ist das fast völlige Erhaltenbleiben der Achsenzyylinder der blastomatös durchwachsenen Bezirke ein längst bekanntes Merkmal und für undifferenzierte, selbst die am wildesten wachsenden Geschwülste konnte ich mich immer wieder davon überzeugen, daß sie zum mindesten in

* Dazu kommt noch, daß als Neurofibrillen Fasern einfach deshalb bezeichnet werden, weil sie sich versilbern (Paul¹⁸, Wätjen³⁵). Die Differentialdiagnose gegen präkollagene Bindegewebsfibrillen wird nicht erwogen. Da, wie später noch zu erwähnen sein wird, ein ganz außerordentlicher Reichtum an sicher bindegewebigen Silberfibrillen stellenweise in derartigen Geschwülsten anzutreffen ist, hat es sich in den genannten Fällen möglicherweise auch um solche gehandelt.

den *Randpartien* stets noch reichlich Nervenfasern und ebenso präexistente Nervenzellen * enthalten. Daß aber versilberte *Fortsätze* an den fraglichen Riesenzellen gerade *nicht* nachzuweisen sind, wird von *Paul* ausdrücklich erwähnt, und auch *Förster-Gagel* und *Wätjen* berichten nichts Positives darüber. Ich selbst habe trotz vielfacher Versuche keine versilberbaren Fortsätze mit der *Bielschowsky*-Methode an derartigen Riesenzellen nachweisen können.

Allerdings muß man auch hier wieder recht streng sein in dem, was man mit Sicherheit als Neurofibrille ansehen kann. Schattenhaft angedeutete Streifungen,

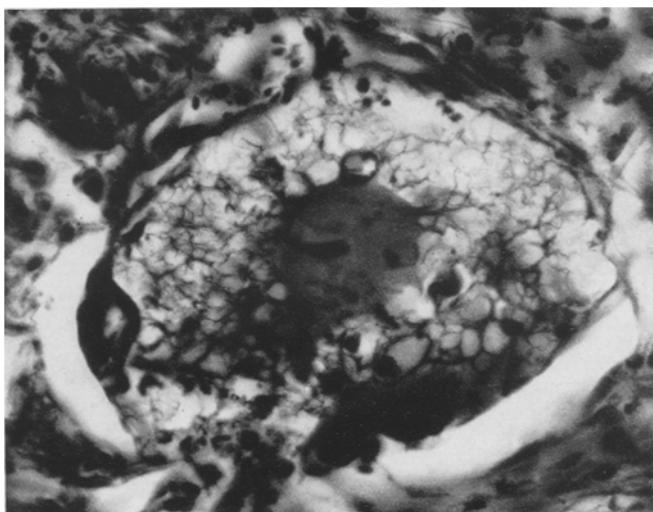


Abb. 9. *Bielschowsky*-Bild einer Riesenzelle täuscht ein endocelluläres Reticulum vor. Erklärung s. Text! Immersionsaufnahme. Vgl. *Wätjen* Abb. 12!

wie sie *Singer-Seiler*³² z. B. für Neurofibrillen nehmen, habe auch ich gelegentlich bei *Bielschowsky*-Färbung von solchen Riesenzelleibern ausgehen sehen. Sie beweisen aber meines Erachtens schon deshalb nichts, weil ganz entsprechende Faserandeutungen sich in meinen Präparaten auch mit der *Holzerschen* Gliafaserfärbung darstellten.

Dagegen erfordert die Frage der endocellulären Fibrillen eine Begründung, weil hier meines Erachtens leicht Irrtümer vorkommen können. Ich bringe zu dieser Frage einige *Bielschowsky*-Bilder aus einem meiner Fälle, die sehr deutliche Strukturen im Zelleib zeigen, die möglicherweise eine irrtümliche Deutung veranlassen könnten. Hier liegen

* Auch dieser Punkt wird nicht genügend berücksichtigt. *Wätjen* z. B. erwähnt, daß er zwar in den als Riesenganglizellen betrachteten Gebilden niemals Neurofibrillen gesehen hat, daß aber selten kleinere Elemente mit Neurofibrillen gefunden werden. Leider werden aber gerade diese nicht abgebildet. Es ist demnach zum mindesten nicht ausgeschlossen, daß es sich hier eben um präexistente Ganglizellen gehandelt hat, von deren nicht seltenem Vorkommen auch in dem hier beschriebenen Geschwulstbeispiel ich mich überzeugen konnte.

zweierlei verschiedene Dinge vor. Das schwarz erscheinende „Reticulum“ der Abb. 9 ist in Wirklichkeit nichts weiter als eine Substanzverdichtung

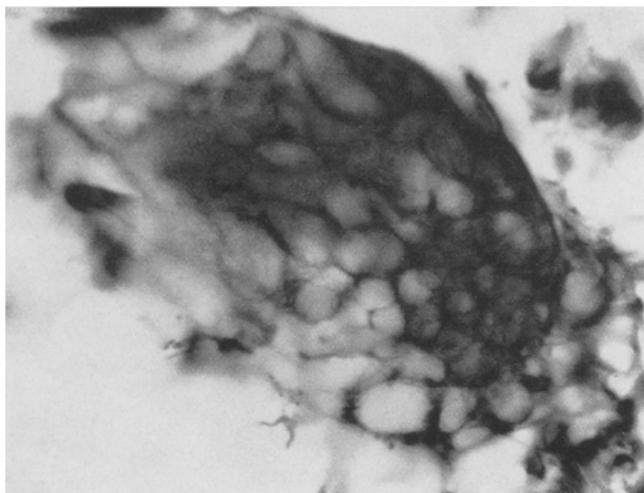


Abb. 10. *Bielschowsky*-Bild, zeigt, daß es sich nicht um imprägnierte Fibrillen, sondern um Vakuolenränder handelt. Immersionsaufnahme.

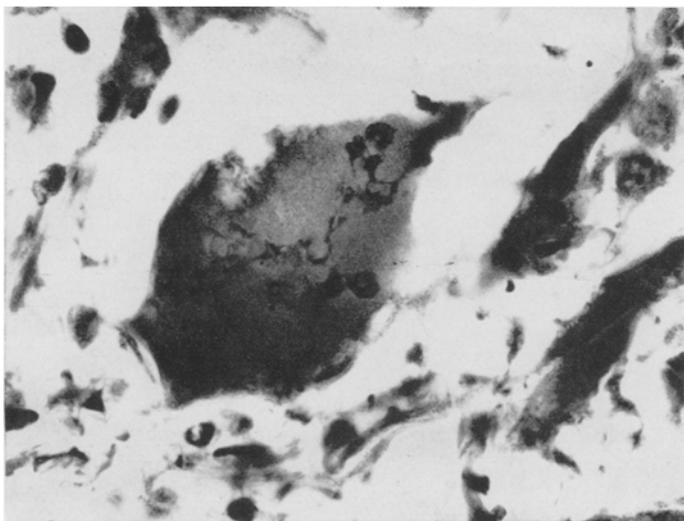


Abb. 11. *Bielschowsky*-Bild. Silberimprägnierte Chromatinfäden, nicht etwa endocelluläre Fibrillen! S. Text.

des Zelleibes um die Vakuolen (vgl. *Wätjen*, Abb. 12), die ihn in ungeheuerer Zahl durchsetzen; das Spiel der Mikrometerschraube läßt an dieser Auffassung keinen Zweifel und Abb. 10 zeigt deutlich den

Übergang dieser Vakuolenbildung zu dem in Abb. 9 dargestellten „Pseudo-Reticulum“. Es liegt auch nicht jene scharfe schwarze Imprägnierung vor, die für Neurofibrillen so charakteristisch ist, sondern ein einfaches Dunklergetöntwerden des Vakuolenrandes. Die beiden folgenden Abbildungen stellen dagegen Strukturen dar, die eine einwandfreie Silberimprägnation aufweisen. Wie ein sorgfältiges Studium im Vergleich mit Kernfärbungen lehrt, handelt es sich hier aber um *Chromatinstrukturen* in diesen an zerrissenen Kernen (Kernfragmentierungen)

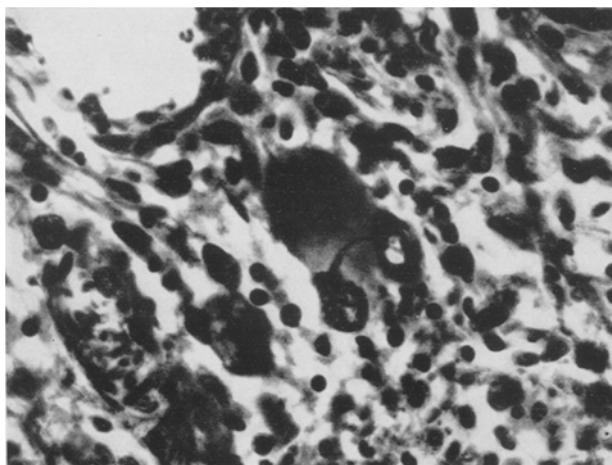


Abb. 12. *Bielschowsky-Bild*, zeigt eine versilberte Chromatinbrücke zwischen zwei am Außenrande der Riesenzelle liegenden Kernen. Beweis für Ausstoßung der fraglichen Kerne! S. Text.

ja überreichen Gebilden. Abb. 11 zeigt so die eigenartigen, bei stärkster Vergrößerung feinkörnig erscheinenden, zum Teil knopfförmig aufgetriebenen versilberten Chromatinfäden, die, wie das Spiel mit der Mikrometerschraube zeigt, von Kern zu Kern laufen. Und Abb. 12 zeigt — ein höchst eigenartiges und cytologisch interessantes Bild! — die Verbindung zweier am Außenrande eines großen Zelleibes liegender Kerne durch eine ausgesprochene „Bogenbrücke“ von versilberter Chromatinsubstanz! Es wird auf dieses Bild später kurz noch in anderem Zusammenhang einzugehen sein (S. 811). Hier sollte nur nachdrücklich davor gewarnt werden, derartige fädige Chromatinstrukturen wegen ihrer Silberimprägnierbarkeit für „atypische“ Endofibrillen zu halten. Aufmerksames Studium bei starker Vergrößerung wird vor diesem Irrtum sehr wohl bewahren können *.

* Selbst wenn versilberbare Fibrillen in einer Riesenzelle nachweisbar sein sollten, beweist das noch keinen neurofibrillären Charakter. Es könnte sich um *Albertinis*¹ „Diskomplexierung“ von Riesenzellen handeln; so bildet *Albertini* in Abb. 15 eine Riesenzelle aus einem Xanthom der Haut ab, die mit *Bielschowsky*-Färbung darstellbare Fibrillen zeigt!

Nach dem eben Gesagten kann ich mich für die *Nissl-Schollen* kurz fassen. Daß wirklich einwandfreie, typische *Nissl-Schollen* in solchen Zellen beobachtet seien, wird, soweit ich sehe, von niemandem behauptet, und auch ich habe nicht einmal irgend etwas in dieser Richtung auch nur Verdächtiges gefunden. Auch hier wieder kann nur der Begriff „atypischer“ Strukturen eine verhängnisvolle Rolle spielen. Wer will denn in einem von Vakuolen durchsetzten, von Kerntrümmern, Chromatinbrocken und Zelleinschlüssen (s. später) aller Art erfüllten Zelleib ernsthaft behaupten, eine *Nissl-Scholle* „atypischer“ Gestalt herausfinden zu können!

Damit sind die *direkten*, an die Zellelemente selbst geknüpften Beweismöglichkeiten für einen Ganglienzellcharakter erschöpfend besprochen. Das Ergebnis muß lauten: Es ist weder in unseren Fällen noch in irgendeinem der im Schrifttum mitgeteilten gleichartigen Fälle ein Beweis dafür erbracht, daß die Riesenzellen mit dem ganglienzellähnlichen Kern tatsächlich für Ganglienzellen beweisende Strukturen enthalten. Es ist damit aus der Morphologie der Zellen selbst also nicht zu beweisen, daß es sich um atypische Ganglienzellen handelt.

Es bleibt jetzt noch der Weg der *indirekten* Beweisführung; ein solcher ist der Nachweis von nervösen Keimzentren mit allen Übergängen von „indifferenten“ Elementen über *einwandfreie* Neuroblasten zu mehr oder weniger typisch entwickelten Ganglienzellen; er ist ein erfahrungsgemäß erfolgreicher Weg. Aber der Ton ist dabei auf das *Nebeneinander* in einem *Herd* der 3 erwähnten Formen unter einwandfreier Feststellung *sicherer Neuroblasten* zu legen. Ohne diese ist jede Erörterung von vornherein unnütz. *Wätjen* erwähnt bei der hypothetischen Anführung eines fraglichen Bildungsnestes in seinem Falle selbst, daß auch Entzündungszellen vorliegen könnten. Diese Möglichkeit ist deshalb sehr wahrscheinlich, weil nach meinen Erfahrungen diese Geschwülste ungewöhnlich reich an einwandfreien Entzündungszellen (vor allem Lymphocyten) zu sein pflegen, die dann meist in breiten Bindegewebszügen dicht aneinander gedrängt liegen. Abb. 13, die einen Eindruck dieses auch für atypische Gliome sonst höchst ungewöhnlichen Bildes vermittelt, gleicht in allen Einzelheiten der Abb. 11 *Courvilles* aus einem gleichartigen (von ihm als Ganglioneurom aufgefaßten) Fall, so daß mir auch hier ein (wenn vorhanden) für diese Geschwulst recht charakteristisches Phänomen vorzuliegen scheint. Daß diese Dinge aber jedenfalls mit Keimzentren nichts — nicht einmal die äußere Form — gemeinsam haben, bedarf keiner weiteren Erörterung.

Paul und *Wätjen* machen aber mit gewissem Nachdruck noch einen zweiten indirekten Beweisversuch für den Ganglienzellcharakter der fraglichen Elemente, indem sie eine für diese Geschwulstart allerdings sehr eigentümliche Erscheinung als „Neuronophagie“ ausdeuten. Damit sind die eigenartigen, als Zelleinschlüsse bzw. Zellanlagerungen impo-

nierenden Gebilde gemeint, die sich in einem großen Teil der Riesenzellen finden und die als *charakteristisches Element* dieser Geschwulstform außer von *Wätjen* und *Paul* auch von *Förster* und *Gagel* beobachtet wurden. In meinen beiden Fällen sind sie außerordentlich zahlreich. Die *Deutung* dieser Gebilde ist aber nicht leicht, wie gleich gezeigt werden soll. Die Abb. 14 und 15 eines unserer Fälle, die in allen Einzelheiten mit entsprechenden Bildern *Wätjens* übereinstimmen, geben einen Eindruck davon, worum es sich rein bildlich handelt. Es kommen

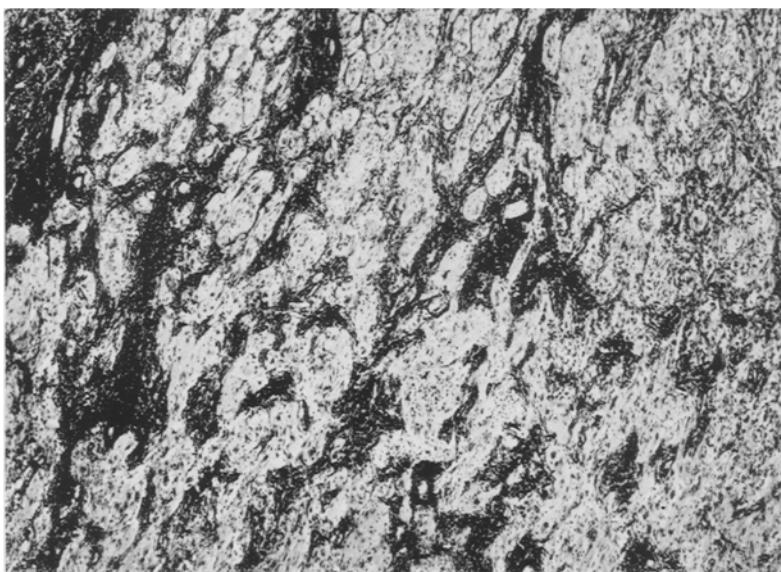


Abb. 13. Von Lymphocytenmassen erfüllte Bindegewebssepten, charakteristisches Bild.
van Gieson. Vgl. Courville Abb. 11!

danach folgende Entstehungsmöglichkeiten in Frage: Aktiver Einschluß von kleinen Geschwulstzellen durch die Riesenzelle, aktives Einwandern kleiner Zellelemente in die Riesenzelle, einfache Chromatinbrocken aus Kernabsprengungen der Riesenzelle selbst, unter starker Vergrößerung der Kernkörperchen degenerierte Kerne der großenteils sehr vielkernigen Riesenzellen. Letzterer Bildungsmodus ist meines Erachtens für einen Teil dieser „Einschlüsse“ als sicher anzusehen; der „helle Hof“ um den meist kreisrunden, dunklen „Einschluß“ (s. Abb. 14), andererseits das vorn geschilderte, oft zu beobachtende Größer- und Größerwerden des Nucleolus (s. Abb. 6, 7) geben für viele dieser Gebilde zweifellos die zwangloseste Erklärung ab *. Man beachte auch das Verhalten des

* *Förster-Gagel* scheinen ihrer Abb. 18 nach den gleichen Standpunkt zu vertreten.

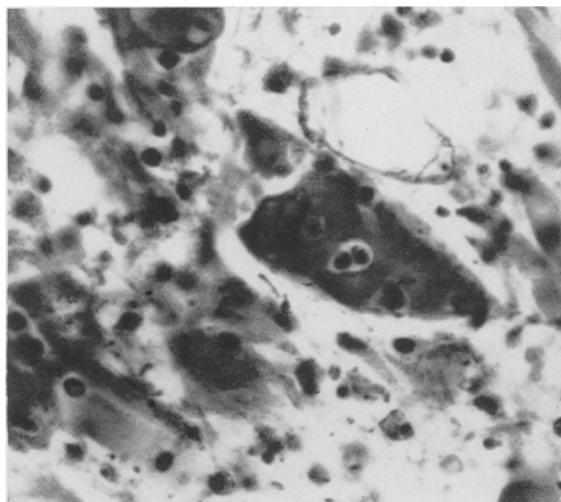


Abb. 14. Sog. „Zelleinschlüsse“ in Riesenzellen. Erklärung s. Text. Bielschowsky-Bild.
Vgl. Förster-Gagel Abb. 18.

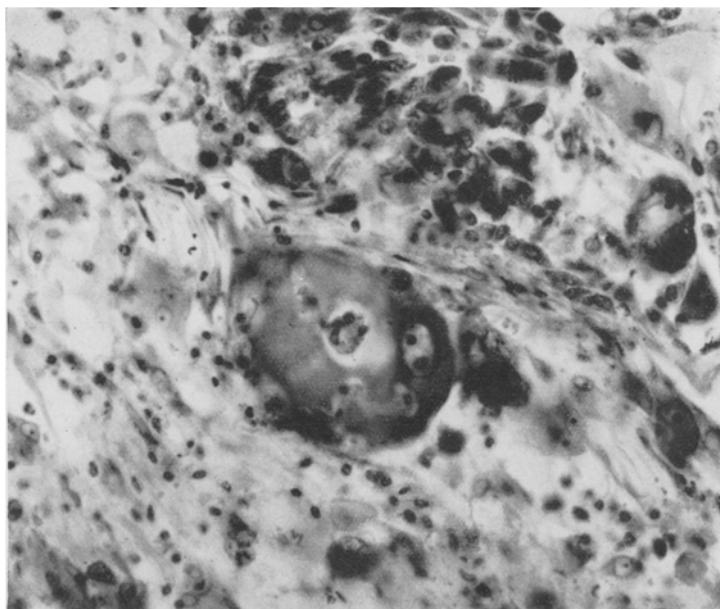


Abb. 15. Riesenzelle mit sog. „Zelleinschlüssen“ und Kerndegeneration. S. Text!
Vgl. Wäiflen Abb. 13, 14, 15. Nissl-Bild.

Hauptkernes der Zelle in Abb. 15, der ja auch diese eigenartige Neigung zur Schwellung und Degeneration des Kernkörperchens zeigt. Ich

erinnere auch an Schaffers²³ Ausführungen über Kerndegeneration in Gliomzellen, die in gleicher Richtung sprechen. Für einen Teil derjenigen Zelleinschlüsse die einen hellen Hof zeigen ist es demnach mehr als wahrscheinlich, daß es sich nicht um Einschlüsse, sondern um degenerierte Kerne der Riesenzelle selbst handelt. Für die Einschlüsse ohne „Hof“ sind einmal Chromatintrümmer zu berücksichtigen (vgl. Abb. 4), dann aber auch tatsächlich kleine Geschwulst- bzw. Gliazellen. Das besagt nun aber absolut nichts dafür, daß sie aktiv eingewandert seien, also als Neuronophagie aufgefaßt werden könnten.

Ein kurzer Exkurs in die ungeheure Riesenzellenliteratur ist hier unvermeidlich; man erfährt da (vgl. Rau²²) einmal, daß Einschlüsse aller Art in verschiedensten Riesenzellen an der Tagesordnung sind und als phagocytär in dem Sinne aufgefaßt werden, daß die Riesenzelle die kleinen Elemente phagocytiert *, nicht umgekehrt. Ferner aber, daß der wohl charakterisierte Begriff der blastomatösen „Parenchymriesenzellen“ als aus Geschwulstzellen durch Karyorrhexis hervorgegangenen Riesenzellen bekannt und auf die hier interessierenden Elemente ausgezeichnet anwendbar ist. Ihre Kerne sind im Gegensatz zu Fremdkörperriesenzellen über den ganzen Zelleib verstreut, und „die Oberfläche dieser Riesenzellen zeigt zahlreiche konkave Ausbuchtungen, in denen kleine Geschwulstzellen liegen. Es ist aber wahrscheinlich, daß der Prozeß umgekehrt verläuft, d. h. nicht die Gewächszellen schädigen die Riesenzellen, sondern die Riesenzellen senden Fortsätze aus, die die Geschwulstzellen umfließen“ (Rau). Diese Beschreibung paßt ganz ausgezeichnet auf die fraglichen Elemente der hier besprochenen Fälle. Irgend ein Beweis dafür, daß im Gegenteil eine Einwanderung von Zellen in die Riesen-elemente vorliegt, ist jedenfalls nicht zu finden. Dagegen kann ich einen eindeutigen Beweis für noch eine weitere Entstehungsmöglichkeit der „Anlagerung“ von Zellkernen an die Außenkontur der Riesenzellen erbringen: Nämlich die in Abb. 12 dargestellte „Ausstoßung“ von Zellkernen aus dem Zelleib. Denn daß zwei von verschiedenen Seiten her in einen Zelleib einwandernde Kerne sich nicht durch eine so prachtvoll klare, scharfe Chromatinbrücke miteinander verbinden würden, ist wohl klar. Hier muß es sich im Gegenteil um Auswanderung bzw. Ausstoßung von Kernen der Riesenzelle handeln, deren Teilung unvollständig geblieben ist. Daß das eigenartige Bild auch für die ja bis heute umstrittene Frage der uni- oder multicellulären Genese vielkerniger Zellen von Interesse ist, soll hier nicht weiter ausgeführt werden.

Ich beschränke mich nach dem Gesagten auf die Zusammenfassung: Es ist für die fraglichen Zellelemente auch mit allen technischen Hilfsmitteln moderner Zelldiagnostik und unter Heranziehung aller indirekten Beweismöglichkeiten nicht nachzuweisen, daß atypische Ganglienzellen vorliegen. Daß dies auch nicht sicher auszuschließen ist (obwohl mir sehr vielerlei dagegen zu sprechen scheint) steht auf einem anderen Blatt. Diese Feststellung gilt ebenso für die von mir untersuchten beiden Fälle wie für die im Schrifttum mitgeteilten völlig gleichartigen von Schmincke³¹, Wätjen³⁴ und Paul¹⁹, die unter Überschreitung unserer diagnostischen Möglichkeiten die unbeweisbare Diagnose Gangliogliomeurom stellten, während Förster und Gagel sich für ihren Fall in richtiger Erkenntnis

* Diese an sich nächstliegende Auffassung wurde speziell für die Gliomriesenzellen mit „Einschlüssen“ nachdrücklich schon von Bertrand-Medakovitch⁷ vertreten.

der Sachlage auf die nichts (oder richtiger weniger) präjudizierende Bezeichnung „Glioblastoma multiforme *ganglioides*“ beschränken.

Als für die Sachlage sehr bezeichnend darf hier die groß angelegte Gliomarbeit von *Singer* und *Seiler*³² nicht übergangen werden. Hier wird sogar die Anschauung vertreten, daß fast sämtliche als Gliome bezeichneten Geschwülste überhaupt keine Gliome, sondern *nervöse* Geschwülste verschiedenen Differenzierungsgrades seien, deren *gliale* Bestandteile nur mitgewuchertes Stroma darstellen. Auch diese Auffassung überschreitet grundsätzlich die Grenzen unseres diagnostischen Könnens und die Beweise der Verfasser sind wohl sicher unzulänglich. Um so bezeichnender für die allgemeine Lage aber ist es, daß diese an sichtbarster Stelle veröffentlichte revolutionäre Arbeit zwar allgemein verlegenes Schweigen, aber keinen klaren Widerlegungsversuch hervorgerufen hat. Man hat sich bisher auf allgemein gehaltene Feststellungen von der Art beschränkt, daß man den Verfassern nicht überall folgen könne u. dgl. Die Gründe für dieses Verhalten erscheinen mir nach dem Gesagten recht klar: Wenn die *Singer-Seilersche* Auffassung nicht sicher zu beweisen ist, so ist sie ebensowenig glatt zu widerlegen, falls man sich nicht — wie ich hier — dazu entschließt, grundsätzlich Kritik an den heute üblichen Methoden der Gliomforschung zu üben. Da diese dann aber nicht nur die *Singer-Seilersche* Arbeit, sondern auch alle sonst vertretenen Anschauungen in ihren Grundlagen erschüttert, hat man sich dazu bisher nicht entschlossen.

Wir kommen damit zur Besprechung der anderen im Schrifttum für diese (bisher nicht als morphologisch einheitlich erkannte) Geschwulstgattung vertretenen Diagnosen. Da sei zuerst das intracerebrale Retothelsarkom *Foots*¹⁴, gestreift. Es ist der Beschreibung nach *kein Zweifel möglich, daß genau dasselbe vorliegt wie in den hier in Rede stehenden Fällen*.

Foot erwähnt ausdrücklich die riesenhaften Zellen (80—192 μ), die ganglienzellartigen Kerne mit den oft riesenhaften Nucleolen, die hochgradige Polymorphie des ganzen u. a. m., und seine (allerdings sehr spärlichen) Abbildungen lassen an sich kaum einen Zweifel an der Identität mit den hier behandelten Geschwülsten.

Zur Diagnose eines Retothelsarkoms kommt er auf Grund der vielfach zu beobachtenden syncytialen Geschwulststruktur sowie des Reichtums an silberimprägnierbaren Fasern und des oft hohen Fettgehaltes der Tumorzellen. Nun ist der syncytial erscheinende Charakter des Gliomgewebes gerade eine sehr häufige und aus prinzipiellen Gründen viel diskutierte Erscheinung (vgl. die Gegenüberstellung im Referat *Henschens*, S. 16, 17); auf den großen Reichtum an präkollagenem Stroma in manchen Gliomen habe ich kürzlich in dieser Zeitschrift hingewiesen, und besonders für die vorliegende Geschwulstgattung ist ein stellenweise sehr reiches Netz von Silberfibrillen charakteristisch; daß Gliomzellen aber außerordentlich zur Fettspeicherung neigen, kann man in der Mehrzahl aller Gliome beobachten (s. auch *M. Wallenberg*³⁶). Man kann demnach nicht behaupten, daß ein ernsthafter Beweis für die Retothelsarkomnatur der Geschwulst erbracht ist. Es sollen hier die zahlreichen gewichtigen Einwände, die im Gegenteil dagegen (d. h. für eine ganz andere Diagnose) sprechen, gar nicht weiter angeführt werden, sondern ich stelle nur fest: Die Möglichkeit eines Retothelsarkoms ist vielleicht

nicht mit absoluter Sicherheit auszuschließen, sie ist aber bestimmt nicht zu beweisen. Es kann also auch hier *nicht* von einer *Diagnose*, sondern nur von einer *Vermutung* die Rede sein.

Es ist übrigens nicht ohne Reiz festzustellen, daß die Differentialdiagnose Gangliocytom oder Retothelsarkom mit umgekehrtem Ergebnis bei anderer Gelegenheit schon von *Wohllwill*³⁷ erwogen wurde. Hier handelte es sich um einen als Medulloblastom mit neurocytärem Einschlag aufgefaßten Hirntumor, der eine als Metastase gedeutete Geschwulst in einem Lymphknoten der SuprACLavicular-gegend gemacht hatte, in der sich „ganglienzellähnliche“ Elemente fanden. *Wohllwill* erwägt zwar die umgekehrte Möglichkeit — primäres Lymphdrüsensarkom mit Gehirnmetastase *oder* zwei voneinander unabhängige Geschwülste — glaubt aber trotzdem an der erstgenannten Hypothese eines primären Hirntumors mit Lymphdrüsensmetastase festhalten zu müssen. Und diese an sich doch recht unwahrscheinliche Auffassung wird in erster Linie mit der Ganglienzellähnlichkeit mancher Kerne in der Lymphdrüsengeschwulst begründet!

Kann man denn nun zu überhaupt keiner histogenetischen Diagnose in den vorliegenden Fällen kommen? Es bleibt ja noch als nächstliegende Entscheidung die Gliomdiagnose übrig, wie sie z. B. von *Förster-Gagel* und *Alpers* in entsprechenden Fällen vertreten wurde. Auch diese Diagnose ist aber keineswegs leicht zu beweisen. Und zwar auch wieder aus dem Grunde, daß, wenn es sich um ein Gliom handelt, eben eine sehr atypische, unreife Form vorliegt, deren Zellen nicht mehr recht anzusehen ist, woher sie stammen. Es besteht natürlich kein Zweifel, daß viele der Riesenzellen mit ihrem homogenen, mattscheibenartigen Leib an gigantische „gemästete“ Gliazellen oder, soweit sie vielkernig sind, an blastomatöse Gliarassen erinnern. Doch ist mit diesem Erinnern im Grunde nicht viel mehr zu beweisen als mit den Kernen, die an Ganglienzellkerne ja unbestreitbar auch erinnern. Ich verweise auch hier noch einmal auf die Abb. 8 aus einem Hypernephrom, das ebenfalls eine Riesenzelle mit mattscheibenartigem Zelleib zeigt. Sieht man sich nach weiteren Hilfsmitteln um, so wird für „atypische“, an ihrer Zellform nicht mehr sicher als Gliaabkömmlinge zu erkennende Elemente im Schrifttum gern auf ihre Gefäßbeziehung zurückgegriffen: Da für normale Astrocyten bekanntlich ein als „Saugfuß“ an ein Gefäß herantretender Fortsatz charakteristisch ist, glaubt man auch für völlig atypische Zellen aus ihrer Gefäßbeziehung ihren astrocytären oder astroblastischen Ursprung erschließen zu können. Es kommt hier meines Erachtens darauf an, wie eng man den Begriff der „Gefäßbeziehung“ faßt. Daß sich eine solche fragliche Zelle einem Gefäß *anlagert*, besagt natürlich ganz und gar nichts; denn das ist für alle möglichen bestimmt nicht gliösen Riesenzellen festgestellt, am bekanntesten ist das Beispiel der Riesenzellenepulis, für deren Elemente ja das Umgreifen von Capillaren charakteristisch ist. Wenn trotzdem bei der Epulis noch niemand behauptet hat, daß diese Bildungen von Astrocyten ausgehen, so verdanken sie das sicher nur dem Umstande, daß sie weit weg vom Gehirn liegen. Mit derartigen Beweisversuchen ist also bestimmt nichts

anzufangen. Dagegen scheint es mir doch *für* einen astrocytären Ursprung zu sprechen, wenn ein an sich atypisches Zellelement tatsächlich einen oder mehrere, normalen „Saugfüßen“ gleichende, schmale, scharf kontrierte, mit Goldsublimat imprägnierbare Fortsätze an ein Gefäß schickt, wie es Abb. 16 zeigt. Nun haben allerdings *Singer-Seiler* gerade *wegen* der Tatsache dieser Entwicklung normal gestalteter Saugfüße gegen die Auffassung derartiger Elemente als *Geschwulstzellen* Bedenken erhoben, und sie als mitgewuchertes Stroma angesprochen. Wenn auch dieser für typischere Zellelemente gemachte Einwand auf derartig

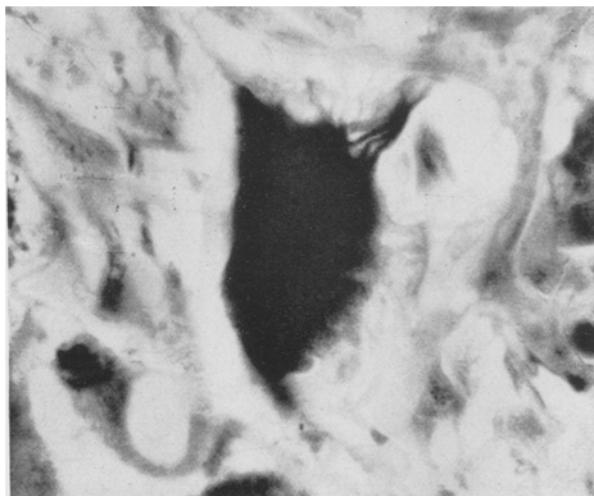


Abb. 16. Riesenzelle mit Saugfüßen an einer Capillare (im Bilde rechts oben).
Cajal Goldsublimat.

atypische Riesenzellen wie im vorliegenden Falle kaum anwendbar erscheint, so zeigt er immerhin, wie problematisch auch hier wieder eine ausschließlich cytologische Geschwulstdiagnostik wird. Viel wertvoller für die Diagnose eines *gliomatösen* Tumors scheint mir da doch die in einem meiner Fälle sehr deutlich feststellbare Tatsache zu sein, daß stellenweise eine Geschwulstzone ein *astrocytomatoses* Bild zeigt, ohne irgendwelche Riesenzellen, und daß sie ganz fließend in die für diese Geschwulstform vorn als charakteristisch beschriebenen Formationen übergeht. Abb. 17 veranschaulicht die Grenzzone; man sieht die astrocytomartigen Partien mit ihrer gleichmäßigen Verteilung kleiner Glialkerne, zwischen die in ziemlich regelmäßigen Abständen etwas größere, hyperchromatische, atypischere Kerne (oft in „Maulbeerform“) eingelagert sind, ihrem Gliafaserreichtum, ihrem Reichtum an kleinen Cysten (die dem Gewebe makroskopisch einen schwammig-porösen Charakter verleihen) — kurz, all den Strukturen, die für astrocytäre

Geschwülste als charakteristisch angesprochen werden. Und in diesen Gebieten tauchen dann, dichter und dichter werdend, Anhäufungen der erstbeschriebenen riesenhaften Zellelemente auf. Bei dieser Sachlage liegt es doch außerordentlich nahe, die Geschwulst auch in ihren so eigenartigen „atypischen“ Partien von der Glia abzuleiten *. Jedenfalls scheint mir diese Art der Beweisführung wesentlich überzeugender als jene mit Hilfe irgendwelcher zweifelhafter Zellelemente „mit Gefäßbeziehung“. Daß auch sie Angriffsflächen bietet, soll hier, wo es nicht

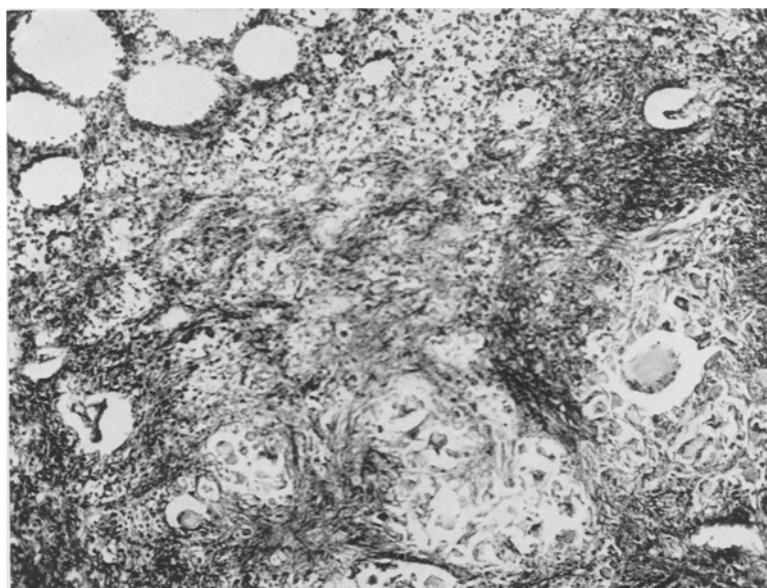


Abb. 17. Grenzzone zwischen den kleincystischen „astrocytomatischen“ Partien (links oben) und den aus charakteristischen Riesenzellen gebildeten Geschwulstteilen (rechts unten). Beachte den Gliafaserreichtum (links unten). Holzer-Bild.

auf die Kasuistik unserer Fälle, sondern die Herausstellung der *prinzipiellen* Schwierigkeiten der Zelldiagnostik ankommt, nicht weiter ausgeführt werden.

Das Gesagte zeigt, glaube ich, zur Genüge, wohin es führt, wenn man unter Berufung auf irgendeine aus der Gesamtheit des Geschwulstbildes herausgegriffene Geschwulststruktur unter Vernachlässigung der

* Daß das „Astroblastom“ nur eine äußerst häufige Übergangsform bzw. Entwicklungsstufe vom Astrocytom zum polymorphen Gliom ist, darüber scheint man sich jetzt allgemein klar zu werden. Daß aber diese Übergänge nicht nur zeitlich aufeinander folgen, sondern als reife und unreife Bestandteile einer und derselben Geschwulst sehr häufig nebeneinander nachweisbar sind, werde ich in einer späteren Mitteilung noch ausführen.

anderen „histogenetische“ Studien atypischer Geschwülste treiben will. So läßt sich alles, was man will, d. h. nichts, beweisen. Man könnte für das vorliegende Beispiel mit Leichtigkeit noch fortfahren, in dieser Weise die Zahl der Diagnosen zu vermehren. Ein Blick auf den fast nur aus Gefäßen bestehenden Teil der Geschwulst, wie ihn Abb. 18 zeigt, könnte zur Angiomdiagnose Veranlassung bieten etwa unter Berufung auf die von *Bailey*³ verbreitete Ansicht, daß das (in unseren Fällen

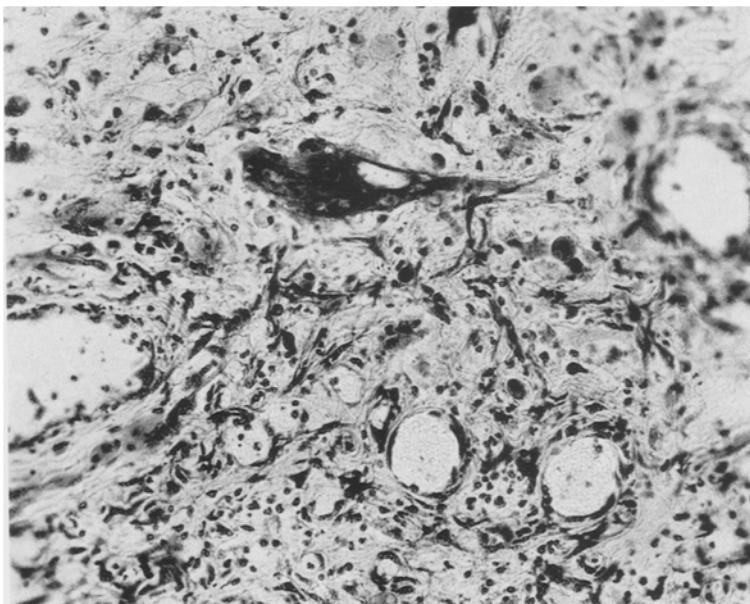


Abb. 18. Teleangiektatischer (im Silberbild äußerst mesenchymreicher) Geschwulstteil.
Nissl-Bild.

stellenweise ja sehr ausgesprochene) Vorhandensein eines mesenchymalen Stromas im Zweifelsfalle gegen die Gliomdiagnose und für hämangiomatöse Geschwulst spräche. Andererseits kommen Fälle von Riesenzellsarkomen vor, die in Gestalt und Anordnung ihrer Riesenzellen weitgehend an gewisse Partien der hier besprochenen Tumoren erinnern. Ich verweise auch auf Abb. 20 am Schlusse der Arbeit. Wollte man sich etwa auf derartige Ähnlichkeiten berufen und gleichzeitig die in unseren Fällen deutliche Tendenz zu meningealer Ausbreitung der Geschwulst (Abb. 19) (fälschlicherweise *!) ins Feld führen, so könnte man ohne Schwierigkeiten wieder zur Sarkomdiagnose gelangen.

* Wie ich in einer späteren Mitteilung im einzelnen ausführen werde, ist ein meningeales Wachstum atypischer Gliome außerordentlich häufig und keineswegs etwa für Medullablastome typisch.

Ich stelle für den vorliegenden Schulfall abschließend fest: *Eine völlig sichere, keinerlei Angriffspunkte bietende histogenetische Ableitung der Geschwulst ist überhaupt nicht möglich.* Die Berücksichtigung des Gesamtbildes spricht am ehesten für einen gliomatösen Tumor astrocytärer Herkunft. Die „ganglienzellartigen“ Gebilde sprechen nicht gegen diese Möglichkeit und beweisen jedenfalls gar nichts für ein Gangliom. Denn schon Ströbe³⁴, dem wir die erste genauere histologische Gliomstudie verdanken, war 1895 aufgefallen, daß man in Gliomen



Abb. 19. Meningeale Ausbreitung der Riesenzellgeschwulst, in der Rinde perivasculäres Fortkriechen sichtbar (vielfach fälschlich als charakteristisch für Sarkom angesehen!). Nissl-Bild.

große ganglienzellähnliche Gebilde mit allen Übergängen zu Gliazellen sehen könne! Leider wird diese alte, inzwischen auch wieder von Ranke^{20, 21}, Roussy-Oberling²⁷ u. a. bestätigte Feststellung offenbar immer wieder übersehen. Man kann nicht behaupten, daß wir auf Grund unserer Kenntnisse heute mehr sagen könnten als Ströbe vor 40 Jahren. Leider wird aber ziemlich allgemein viel mehr gesagt. Durch Überschätzung unserer diagnostischen Möglichkeiten hat man im Gegenteil diese sehr klare, wenn auch etwas pessimistische Tatsachenfeststellung durch einen Wust von Irrtümern verschleiert. *Auch uns bleibt heute für derartig atypische Geschwülste nichts anderes übrig als rein deskriptiv vorzugehen.*

Wenn ich solange bei der Besprechung einer an sich anscheinend recht seltenen Form von Hirngeschwulst verweilt habe, so geschah dies nur deshalb, weil sie einen besonders geeigneten Schulfall für die

Unzulänglichkeit, ja Unmöglichkeit, der rein cytologischen Forschungsrichtung für die unreifen Gehirngeschwülste abgibt. Es muß jetzt noch auf Grund der eben für eine seltenerne Geschwulstform herausgestellten Tatsachen die Wertlosigkeit dieser Forschungsart an dem Begriff des *Spongioblastoma multiforme* nachgewiesen werden, der ja die sicher (s. aber S. 820) häufigste Form aller *Gliome* umfaßt. Es sei gleich vorausgeschickt, daß man auch folgendermaßen formulieren könnte: *Als Spongioblastoma (oder Glioblastoma) multiforme werden heute fast alle atypischen Gehirngeschwülste verschiedenster Struktur bezeichnet*, und also nur mit einem Namen versehen, der in Wahrheit nach Wachstum und Ausbreitungsweise grundverschiedene Zustände deckt. Und dies offensichtlich nur aus dem Grunde, weil die betreffenden Geschwülste die „Gemeinsamkeit“ besitzen, daß sich ihre sehr atypischen Zellelemente beim besten Willen nicht irgendwelchen Embryonalstadien analogisieren lassen. Der starr auf die Zellform als allein wertvolles Merkmal gerichtete Blick läßt selbst die sinnfälligsten Unterschiede dieser Geschwülste in Struktur, Wachstums- und Ausbreitungsweise, Stromreaktionen usw. außer acht. Es ist erstaunlich, daß diese Tatsache bis heute nirgends mit der gebotenen Klarheit festgestellt worden ist, obwohl sie schon aus der Originalarbeit zur Evidenz hervorgeht, in der diese Pseudoeinheit einer Geschwulstform zum ersten Male konstruiert wurde. Liest man diese *Globus-Strauss'sche*¹⁵ Arbeit nämlich aufmerksam durch, so ergibt sich folgendes:

Ihre 16 Fälle sind ganz offensichtlich ausgewählt auf Grund *klinischer* Daten, die histologische Einheitlichkeit ist eine reine Konstruktion: Der einzige einheitliche Zug ist die „Unreife“ der Zellen. Die Behauptung aber, daß es unreife Spongioblasten seien, ist durch nichts bewiesen, ein Beweisversuch wird nicht einmal gemacht *. Und als Riesenzellen, die sich als verbindendes Glied durch einen Teil (sic!) der Fälle ziehen, werden morphologisch sehr verschiedene und genetisch sicher nicht einheitliche Zustände zusammengefaßt. Man vergleiche nur die Abb. 4, 6, 11 und 13 der Originalarbeit untereinander **)! Die Ableitung der dort dargestellten Elemente von Makroglia bzw. „Astroblasten“ ist morphologisch sicher nur für Formen wie die in Abb. 6 dargestellten haltbar, eben an „gemästete Glia“ weitgehend erinnernde Gebilde. Also für jene Zelltypen, die *Oberling* als Riesenastroblasten bezeichnet, und die jedenfalls zunächst keineswegs als Kennzeichen besonderer Unreife angesprochen werden können. Nicht einmal der auf den ersten Blick sinnfällige Unterschied zwischen diesen einkernigen Elementen mit Riesenleib und den ganz andersartigen, durch Kernmonstruositäten aller Art gekennzeichneten plasmaarmen Formen wird gemacht, sondern alles als „Riesenzellen“ schlechthin zusammengeworfen. Im übrigen werden die Geschwulstgewebsstrukturen der Zellform gegenüber völlig vernachlässigt. Hier soll die „Einheitlichkeit“ darin bestehen, daß die Zellen „verschiedene“ rudimentäre Formationen, wie alveolare, radiale, rosetten- und palisadenartige Strukturen andeuten.

* Man erfährt nur, daß die Riesenzellen „apparently“ unreife Spongioblasten seien.

** Die Bilder der späteren *Elsberg-Globusschen* Arbeit sind noch viel weniger überzeugend.

Alles in allem: Eine *histologisch gänzlich willkürliche Zusammenfassung**. Was würde man dazu sagen, wenn jemand alle „rapid wachsenden, aus „indifferenten Zellen zusammengesetzten“, „zellreichen“, „mit Nekrosen und Blutungen einhergehenden“ Carcinome, Sarkome usw. als histologisch, ja sogar histogenetisch einheitliche Geschwulstgruppe präsentieren würde? Nichts anderes aber wird hier gemacht. Soweit Gewebsstrukturen überhaupt beschrieben werden, wird ihre Verschiedenheit nicht etwa zum Zwecke der Aufteilung benutzt, sondern im Dienste der von vornherein angestrebten Zusammenfassung glatt vernachlässigt.

Bailey-Cushing haben in ihrer Beschreibung nichts Wesentliches unternommen, um diese Sachlage zu verbessern. Ihre Bilderrevue zeigt womöglich noch besser, daß morphologisch in *nichts* einander ähnliche Zustände als einheitlich zusammengefaßt werden, weil man sie im histogenetischen Schema nicht unterbringen kann**. Immer wieder ist es die grundsätzliche Festlegung auf „histogenetische“ Geschwulstforschung, durch die sich alle Untersucher von vornherein jeder weiteren Erkenntnismöglichkeit berauben.

Dies wird besonders eindrucksvoll da erkennbar, wo sich die *Erkenntnis von der Notwendigkeit der Aufspaltung dieser unreifen Gliomformen* durchsetzt, aber eben nicht zum Ziele kommt, weil diese Aufteilung immer wieder mit Hilfe des *Zellstudiums* allein versucht wird. Denn die *Notwendigkeit* einer weiteren Auflösung des „*Glioblastoma multiforme*“ ist in den letzten Jahren von verschiedenen Seiten (s. z. B. *Bergstrand*⁵, *Chiovenda*⁸) lebhaft empfunden worden. Aber die Wahl der Zellform als Kriterium der versuchten Unterscheidungen führte zwangsläufig dazu, daß die Untersucher es bei einem zaghafte Versuche bewenden ließen und resigniert feststellten, daß zu viele Übergänge vorkämen, um klare Scheidungen zu erlauben.

* Es sei hier kurz der *Ribbertschen*²³ Arbeit „Über das Spongioblastom und das Gliom“ gedacht, da sie der Ausgangspunkt für die ganze Glioblastomliteratur wurde. Hier hat *Ribbert* entsprechend seiner allgemeinen Auffassung von der Geschwulstgenese auch für die Gliome eine Art angewandter Embryologie gegeben. Vieles von seinen Ausführungen ist nicht mehr zeitgemäß. Das eine aber steht völlig fest, daß er sich im Gegensatz zu seinen zahllosen Nachfolgern streng daran gehalten hat, nur solche Geschwulstzellen mit Embryonalzellen zu vergleichen, die sich wirklich weitgehend ähneln. Er hält sich also streng an die embryologischen *Tatsachen*; von polymorphen Riesenzellen, die ja gar nichts gleichen, ist keine Rede. Diese Ehrenrettung der *Ribbertschen* Arbeit scheint mir geboten, da er von *Globus* und vielen anderen ganz zu Unrecht dauernd als Gewährsmann angeführt wird.

** Später haben sie selbst anerkannt, daß sich sicher viele *nichtspongioblastische* Elemente in diesen Tumoren finden und deshalb den Namen *Glioblastoma multiforme* vorgeschlagen, um nichts zu präjudizieren. Die daraus entstandenen philosophischen Streitigkeiten mit *Penfield*, *Globus* usw. werfen auf die Unsicherheit der Fundamente dieses ganzen Lehrgebäudes ein scharfes Schlaglicht. Und dabei haben *Bailey-Cushing* selbst noch auf halbem Wege halt gemacht, da auch die einfach gliale Natur mancher dieser Geschwülste anfechtbar ist, s. S. 820!

Sehr lehrreich sind hier *Bergstrands*⁶ Ausführungen darüber, daß offenbar die einen Astrocytom diagnostizieren, wo andere bereits Glioblastom annehmen. So kämen die verschiedenen Häufigkeitsangaben zustande (z. B. betrachtet *Penfield*¹⁸ die Astrocytome als häufigste Geschwulstform, *Cushing* nennt Astrocytom und Glioblastom als gleich häufig, nach *Roussy-Oberling* sind die Glioblastome die häufigste Geschwulstform des Erwachsenen, und *Bergstrand* selbst diagnostiziert in $\frac{2}{3}$ aller Gliomfälle Glioblastome). Erinnert man sich im gleichen Zusammenhang der Feststellung *Cushings*, daß *gelegentlich* (sic!) protoplasmatische Astrocytome sehr bösartig sein können, daß andererseits an Operationsmaterial Astrocytome diagnostiziert wurden, wo die Sektion später nur astrocytäre Gliareaktion (sic!) um eine andersartige Geschwulst (Hämangiob) ergab, so bekommt man schon einen guten Eindruck, zu welchem Wirrwarr die ausschließlich cytologische Gliomforschung führen muß. Ich zitiere ferner *Henschens* referierenden Satz: „Auch die Astrocytome sind Tumoren von sehr wechselndem Aussehen. Die Astrocytome der Brücke, des Kleinhirns und des Großhirns ähneln einander nicht.“ Hier fragt sich der Unvoreingenommene, welchen Sinn es haben kann, Geschwülste, die sich morphologisch *nicht* ähneln, unter einem *morphologischen* Namen zusammenzufassen, noch dazu, wo sie sich auch klinisch nachweisbar sehr verschieden verhalten (s. *Cushing*¹¹, *Bergstrand*⁶ u. a.). Ich verweise andererseits auf die von *Cox* jüngst gegebene ausgezeichnete Gegenüberstellung höchst verschiedener histogenetisch-cytologischer Geschwulstdiagnosen für nachweislich gleichartige Gebilde. Danach ist *Bailey-Cushings* unipolares Spongioblastom identisch mit *Josephys* zentralem Neurinom, mit *Roussy-Oberlings* Oligodendroglom und *Courvilles* unreifem Ganglienzelltumor! Beim Medulloblastom ist nach *Cox* das Dilemma kaum weniger groß.

Ich beschränke mich auf diese wenigen Beispiele unter vielen, wenigstens soweit die *feinere* Differentialdiagnose *gliöser* Geschwülste in Frage steht. Es kann aber nicht unerwähnt bleiben, daß selbst die elementare Frage Gliom oder nicht für unreife Geschwülste keineswegs immer zu entscheiden ist. Die frühere Einreihung eines großen Anteiles des heutigen Glioblastoma multiforme unter die *Sarkome* wird ja meist sehr von oben herab als längst überholter Irrtum betrachtet. Auch diese Meinung ist nicht völlig begründet*. Erst vor wenigen Jahren hat *Spatz*³³ darauf hingewiesen, daß sich unter den sog. polymorphen Gliomen sicher auch Sarkome verbergen, allerdings ohne sein Beweismaterial im einzelnen vorzulegen. Daß aber umgekehrt für so manches „Glioblastoma multiforme“ niemand beweisen kann, daß es *kein* Sarkom sein könne, steht wohl fest. Das von *Bailey* angegebene Kriterium, daß Gliome kein

* Wie schwer es sein kann, in manchen Fällen sogar *meningeale* atypische Gewächse von *Gehirngeschwülsten* zu unterscheiden, werde ich bei späterer Gelegenheit ausführen.

bindegewebig-reticuläres Stroma besitzen, ist nach meinen Untersuchungen unhaltbar. Daß der Nachweis astrocytärer Formen in einer polymorphen Geschwulst keineswegs beweist, daß es Geschwulstzellen seien, sondern daß es ebensogut reaktiv und degenerativ veränderte gliöse Stromazellen sein können, ist von *Ranke*^{20, 21}, neuerdings von *Singer-Seiler* ja mit Nachdruck betont und bewiesen worden. Und die letztgenannten Untersucher leugnen ja (Näheres s. S. 812) praktisch

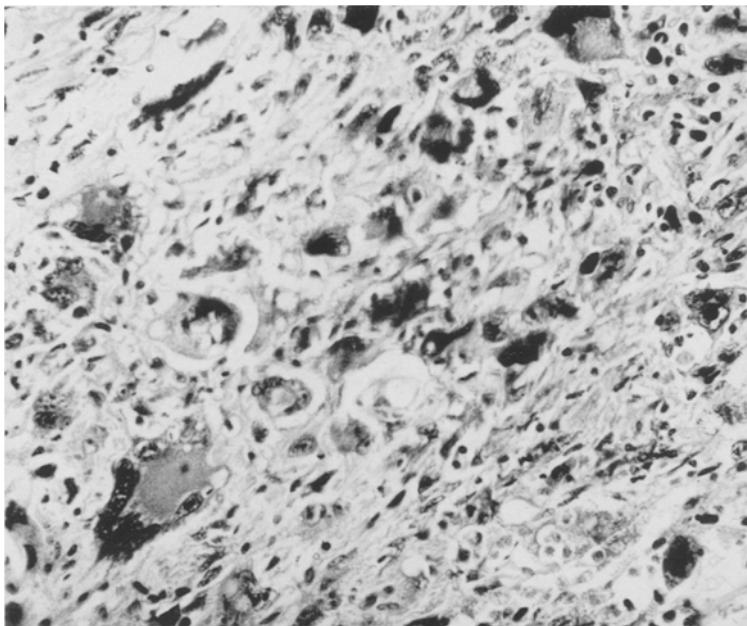


Abb. 20. Trichromfärbung von einem von der Lendenwirbelsäule ausgehenden Riesenzellsarkom, beachte die hochgradige Ähnlichkeit in Zellform und Anordnung mit entsprechenden Partien vieler „Glioblastome“!

überhaupt das Vorkommen von Gliomen, fassen sie vielmehr als in Wahrheit verschieden hoch differenzierte *nervöse* Geschwülste mit gliösem Stroma auf.

Das Problem des sehr zweifelhaften Wertes „spezifischer“ Färbemethoden zur Abgrenzung verschiedener Zellformen im allgemeinen und von Gliomzellen im besonderen schneide ich hier nicht an. Ich verweise diesbezüglich auf die Kritik *Singer-Seilers* für die „Gliome“, auf meine eigene für die peripheren Nerventumoren.

Ich werde in meinen Studien alle diese Streitfragen beiseite lassen, soweit es irgendwie angängig erscheint. Cytologische und histogenetische Streitigkeiten werden also in diesen Arbeiten keinen breiteren Raum finden, selbst soweit die Frage gliöse, nervöse oder mesenchymale Geschwulst sich stellt. Die endlose Erörterung dieser Fragen zeigt bei

Gegenüberstellung der oben angeführten Resultate zur Genüge, daß hier ein Kampf mit gänzlich untauglichen Mitteln geführt wurde, den noch länger fortzusetzen keinerlei Veranlassung vorliegt. Nur allzusehr hat man die schon 20 Jahre alte und an sich fast selbstverständliche Feststellung Rankes vergessen: *Atypische Gliomzellen sind nichts für Gliome Charakteristisches, sondern sie gleichen den atypischen Zellen aller malignen Geschwülste!* Ich beleuchte diese in der neueren Gliomliteratur leider völlig in Vergessenheit geratene *Tatsache* noch mit einem Bilde von einem von der Wirbelsäule ausgehenden polymorphen Sarkom (Abb. 20); sie könnte ebensogut mit der Unterschrift „*Glioblastoma multifforme*“ versehen werden. Und die *Schlußfolgerung* aus dieser Tatsache muß lauten:

Die Erforschung und Einteilung atypischer Gliome kann jedenfalls nicht auf Grund der Zellform erfolgen. Sie muß ganz andere Wege gehen. Diese zu suchen soll das Ziel meiner Gliomstudien sein. Selbstverständlich aber wird dabei *prinzipiell* der hier behandelte Fehler vermieden werden müssen, irgend „ein“ anderes Merkmal an Stelle der Zellform zu setzen. Vielmehr kommt alles darauf an, nach Möglichkeit die *Gesamtheit* der sich vielfältig überkreuzenden und beeinflussenden Wachstums- und Gestaltungsvorgänge der Geschwulst zu erfassen oder ihnen wenigstens so nahe wie irgend möglich zu kommen.

Schrifttum.

- ¹ Albertini, A. von: Gutartige Riesenzellgeschwülste. Leipzig 1928. — ² Alpers: Arch. of Neur. **25** (1931). — ³ Bailey: Penfields Cytology. 1931. — ⁴ Bailey and Cushing: Tumours of the Glioma Croup. 1926. — ⁵ Bergstrand: Acta path. scand. (Københ.) Suppl. **11** (1932). — ⁶ Bergstrand: Virchows Arch. **287** (1932). — ⁷ Bertrand et Medakovich: Ann. Méd. **11** (1922). — ⁸ Chiovenda: I gliomi dell' encephalo. Bologna 1933. — ⁹ Courville: Arch. of Neur. **25** (1931). — ¹⁰ Cox: Amer. J. Path. **9** (1933). — ¹¹ Cushing: Surg etc. **52** (1931). — ¹² Elsberg and Globus: Arch. of Neur. **21** (1929). — ¹³ Förster u. Gagel: Z. Neur. **136** (1931). — ¹⁴ Foot: Amer. J. Path. **9** (1933). — ¹⁵ Globus and Strauss: Arch. of Neur. **14** (1925). — ¹⁶ Henschcn: Verh. dtsch. path. Ges. **1934**. — ¹⁷ Montgomery and O'Leary: Arch. of Dermat. **29** (1934). — ¹⁸ Penfield: Brit. med. J. **1931**. — ¹⁹ Paul: Beitr. path. Anat. **75** (1926). — ²⁰ Ranke: Z. Neur. **5** (1911). — ²¹ Ranke: Zbl. Neur. **4** (1911). — ²² Rau: Erg. Path. **26** (1932). — ²³ Ribbert: Virchows Arch. **225** (1918). — ²⁴ Rössle: Aschoffs Lehrbuch der pathologischen Anatomie. — ²⁵ Roussy, Lhermitte et Cornil: Ann. d'Anat. path. **1** (1924). — ²⁶ Roussy: Ann. d'Anat. path. **5** (1928). — ²⁷ Roussy et Oberling: Atlas du Cancer. Paris 1931. — ²⁸ Schaffer: Beitr. path. Anat. **92** (1934). — ²⁹ Scherer: Virchows Arch. **291** (1933). — ³⁰ Scherer: Virchows Arch. **292** (1934). — ³¹ Schmincke: Verh. dtsch. path. Ges. **1914**. — ³² Singer u. Seiler: Virchows Arch. **287** (1933). — ³³ Spatz: Münch. med. Wschr. **1930**, 825. — ³⁴ Ströbe: Beitr. path. Anat. **18** (1895). — ³⁵ Wätjen: Virchows Arch. **277** (1930). — ³⁶ Wallenberg: Z. Neur. **151** (1934). — ³⁷ Wohlwill: Z. Neur. **128** (1930).