

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

Gliomstudien. III. Angioplastische Gliome.

Von

Hans-Joachim Scherer.

Mit 25 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 7. März 1935.)

Im ersten Teil meiner Gliomstudien habe ich ausführlich gegen die heute noch fast ausschließlich übliche Art, Geschwulstforschung als Geschwulstzellforschung zu betrachten, Stellung genommen. Hier, im folgenden Teil, will ich dieser *negativen* Behandlung der Frage eine *positive* gegenüberstellen. Wie dort ein konkretes Beispiel zum Untergrund der Erörterungen gewählt wurde, so soll auch hier eine sehr eigentümliche Besonderheit gewisser Geschwulstformen beispielhaft klarmachen, wie ich mir die *moderne* Erforschung und Gliederung der Gliome denke.

Was ich der Zellforschung als einseitiger Grundlage des Geschwulststudiums vorwarf, war ja folgendes: Daß man zur Grundlage der Erforschung eines großen Gebietes pathologischen Geschehens ein Kriterium wählt, das es nicht gibt; „die“ Geschwulstzelle ist bekanntlich nicht als solche erkennbar. Bis heute kennt man keine einzige Eigenschaft, durch die die Geschwulstzelle an sich von einer normalen Körperzelle prinzipiell zu unterscheiden ist. Welch eine widerspruchsvolle Einseitigkeit also, die Geschwulstforschung ausschließlich als Zellmorphologie zu betreiben.

Das, was die Geschwulst gegenüber dem nichtblastomatösen Körpergewebe auszeichnet, ist bekanntlich ihr schrankenloses Wachstum; also ist Erforschung der *Wachstumsvorgänge*, des *biologischen* Verhaltens einer Geschwulst, das einzig logische Ziel. Kann aber die Morphologie hier überhaupt weiterhelfen? Ich antworte unbedingt ja, und den Beweis sollen diese Gliomstudien erbringen. Es erscheint selbstverständlich, daß die morphologische Methodik sich dabei in erster Linie an die morphologisch am besten faßbare Seite der Wachstumsfunktion, an die *Strukturbildung*, halten muß: „Zu den Wachstumsfunktionen gehört neben der Vermehrungsfähigkeit die Ausbildung besonderer Strukturen“ (*Rössle*¹¹).

Wie die Überschrift sagt, sollen hier gewisse Gehirngeschwülste auf Grund der Tatsache herausgehoben werden, daß das — nichtmesodermale! — Geschwulstgewebe eine ausgesprochen angioplastische Wirkung entfaltet.

Um Mißverständnissen zuvorzukommen, sei gleich hier folgendes zur Nomenklatur bemerkt: Ich will mit der Bezeichnung „angioplastisch“ nichts weiter

ausdrücken, als daß die betreffenden Geschwülste zur Entstehung eigenartiger Gefäßwucherungen Anlaß geben, die morphologisch aus dem Rahmen dessen, was man sonst als einfaches Gefäßstroma der Geschwulst kennt, ebenso herausfallen wie aus dem bei sonstigen Mesenchymreaktionen im Zentralnervensystem gewöhnlich beobachteten (Ausnahmen siehe bei *Cerletti*⁴⁾). Weiter nichts. Es wird also mit diesem Namen *nicht* etwa angedeutet, daß diese Bildungen von Gefäßkomplexen ihrerseits irgendwie blastomatösen Charakter tragen. Es wird ferner *nichts* über die kausalen Beziehungen präjudiziert, etwa in dem Sinne, daß nun eine eindeutig gerichtete starre Abhängigkeit zwischen Gliomwachstum und Gefäßknäuelbildung bestünde; sicher liegt hier das Ergebnis sehr verwickelter, sich vielfältig überschneidender Einwirkungen vor, wie unter anderem schon das seltene Vorkommen gewisser (nicht aller) Formen der hier zu besprechenden Gefäßkomplexbildungen bei nichtblastomatösen Erkrankungen (*Cerletti*⁴⁾) andeutet. Nur die *Tatsache* findet in dem Wort „angioplastisch“ ihren Ausdruck, daß es zum Auftreten der so zusammengefaßten Gefäßkomplexbildungen in den betreffenden Gliomen kommt.

Daß diese Wirkung als solche, d. h. die Gefäßbildung als frischer, florider Prozeß, morphologisch, im histologischen Schnitt, feststellbar ist, soll im Laufe der Arbeit nachgewiesen werden; ganz so selbstverständlich ist diese Erschließbarkeit nämlich keineswegs. *Ist* sie aber feststellbar, so ist es klar, daß damit ein Merkmal von hoher biologischer Bedeutung gewonnen ist.

Ich verweise in dieser Beziehung auf die Handbuchdarstellung von *Fischer-Wasels* * (S. 1721/1722), sowie auf die große Studie *Goldmanns*. Die große Uneinheitlichkeit der bisher vorliegenden Angaben beruht sicher großenteils darauf, daß die Verhältnisse bei Tumoren, die in mesenchymaler Umgebung wachsen, schwer übersehbar sind. Das Nervensystem als normalerweise maximal mesenchymarmes Gewebe erschien mir deshalb zum Studium der hier liegenden Fragen besonders geeignet.

Ich schicke voraus, daß die *Kausalität* dieser Erscheinung („Induktion“ usw.) hier nicht weiter erörtert werden soll: Hier liegt ein gewaltiges unbebautes Arbeitsfeld. Allein die Beobachtungstatsachen sollen hier herausgearbeitet werden, und die Möglichkeit und Notwendigkeit, zur Erforschung und feineren Abgrenzung der Gliome (und der Geschwülste im allgemeinen) derartige wachstumsgebundene Merkmale zur Grundlage zu wählen.

Im einzelnen hat die Arbeit folgendes zu leisten: 1. Eine möglichst eingehende Schilderung der Morphologie und formalen Genese der fraglichen Bildungen. 2. Nachweis einer wirklichen Gefäßwucherung und Ausschluß „primär“ fehlerhafter Mesenchymation (*Ostertag*¹⁰⁾) ebenso wie passiver Entstehung durch Gewebsatrophie im Sinne von *Cerlettis* Gefäßpaketen. 3. Erörterung der Frage, ob die durch angioplastische Erscheinungen charakterisierten Gliome als eine morphologisch-biologische Gruppe abgegrenzt werden können. Damit im Zusammenhang

* „Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß Qualität und Quantität der mesenchymalen Reaktionen gegenüber den Geschwulstzellen für Entwicklung und Wachstum des Tumors von größter Bedeutung sind.“

Studium der Fragen: a) Handelt es sich um ein *starr* an bestimmte Geschwulstformen gebundenes Merkmal, oder b) liegt eine durch *verschiedene* Geschwülste im Laufe ihrer Entwicklung *erwerbbar*e Eigenschaft vor? c) Bestehen klare Beziehungen zur Geschwulststruktur, Wachstums- und Ausbreitungsweise, Lokalisation und klinischem Verlauf? Die Erwägung der unter 3. genannten Punkte wird mir schon hier Gelegenheit geben, kurz jene Art des Studiums einer Geschwulst anzudeuten, wie sie mir heute als geboten erscheint, und wie ich sie in späteren Mitteilungen eingehend begründen und darstellen will.

Der Gegenstand dieser Mitteilung ist nicht irgendeine beliebige Form der in Gliomen so häufigen Gefäßvermehrungen, -erweiterungen und -proliferationen, die ja überall im Schrifttum von den ersten Gliombearbeitungen an aufgefallen sind (s. *Virchow*, *Borst*³⁾), sondern ausschließlich jene sehr eigenartige Bildung kleiner Gefäßkomplexe, die ich¹⁴ in einer früheren Veröffentlichung über das Mesenchym in Gliomen kurz als *Gefäßknäuel* bezeichnet habe. Diese morphologisch sehr eindrucksvolle Erscheinung ist zweifellos schon mehrfach in Gliomen gesehen (vgl. *Hortegas*⁸ Abb. 40, *Chioendas*⁵ Abb. 76, 79, *Usawa*¹⁵ u. a.) und auch als etwas Auffälliges vermerkt worden, wie *Henschens*⁷ Ausdruck „glomerulusähnliche“ Wucherung andeutet. Merkwürdigerweise hat aber bis heute niemand diesen Bildungen eine nähere Aufmerksamkeit gewidmet.

Und doch sind sie zweifellos in gewissen polymorphen Gliomen nicht selten, wie ich jetzt auf Grund einer ganzen Reihe selbst beobachteter Fälle sagen kann. Ich schicke voraus, daß entgegen dem ersten Eindruck, den wohl jeder Beschauer von diesen Gebilden erhält, ihre formale Genese keineswegs einheitlich ist, sondern daß ein genaueres Studium mehrere verschiedene Entwicklungsmöglichkeiten nachweisen läßt.

An dieser Stelle möchte ich auf die Arbeit *Cerlettis* hinweisen, die sich mit „aggregativen“ Gefäßbildungen bei nichtblastomatösen Vorgängen befaßt. Ein kurzes Eingehen auf die großangelegte, hervorragend kritische und reiche Arbeit aus der *Nissl-Alzheimerschen* Schule scheint schon deswegen erforderlich, weil sie merkwürdigerweise im späteren Schrifttum so gut wie unbeachtet geblieben ist. *Cerletti*, der die Frage der Gefäßvermehrung im Zentralnervensystem bei verschiedenen Prozessen behandelt (in erster Linie Malaria perniciosa, Lues cerebri, *Bonfiglios* Bleivergiftungshunde usw.), konnte zunächst die große Bedeutung scheinbarer Gefäßvermehrung durch Parenchymatrophie nachweisen, selbst für Gefäßpaketbildungen. So können z. B. die Äste einer pinselförmig zerfallenden Arterie durch Atrophie des dazwischen gelegenen Gewebes zu einem im Querschnitt als Gefäßpaket ohne Zwischengewebe erscheinenden Komplex verschmelzen. Auf die weitere Möglichkeit einer Schlingen- und Schleifenbildung von Gefäßen, die durch Parenchymatrophie oder Gefäßwanddegeneration „zu lang“ geworden sind, komme ich später noch kurz zurück. *Alle diese scheinbaren Gefäßvermehrungen kann ich für die im folgenden zu schildernden Bildungen von vornherein ausschließen*, erstens, weil sie sich nicht in einem atrophierenden, sondern im Gegenteil in vollstem Wachstum befindlichen Gewebe finden; zweitens, weil die Gefäßbildungen selbst

alle Zeichen proliferativer, wuchernder Veränderungen tragen. Ich werde deshalb auf diese Möglichkeit in der Arbeit nicht mehr zurückkommen.

Dagegen bleiben die von *Cerletti* beschriebenen Vorkommnisse *absoluter* Gefäßvermehrung von aggregativem Typus für diese Studie von Interesse. Seine in der Beschreibung hervorragenden Ausführungen müssen sich bezüglich der formalen Genese auf Vermutungen beschränken, da er stets nur ruhende, abgeschlossene Bilder finden konnte. Insofern scheinen mir meine Befunde, abgesehen von ihrer hier für die Gliomfragen interessierenden Bedeutung, eine gute Ergänzung zu den Angaben *Cerlettis* über „intra-“ und „perivasale“ Gefäßbildung zu bilden. Es erklären sich so auch sehr wesentliche Unterschiede des feingeweblichen Aufbaues der betreffenden Bildungen bei *Cerletti* und in meinen Gliomen meines Erachtens

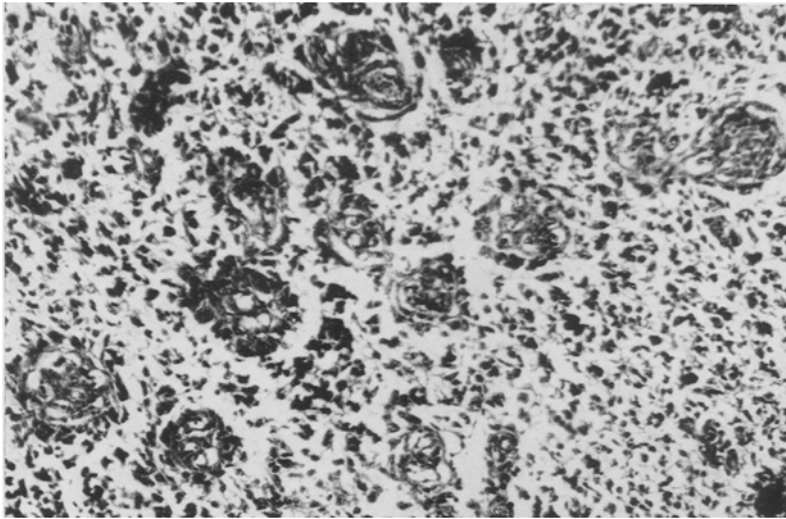


Abb. 1. Zahlreiche kleine Gefäßpakete inmitten eines polymorphen Glioms.
Paraffin, van Gieson.

nicht als Ausdruck im Wesen verschiedenartiger Vorgänge, sondern viel wahrscheinlicher als verschiedene *Stadien* formalgenetisch wenigstens ähnlich aufzufassender Formationen. Ich werde in diesem Sinne an den entsprechenden Stellen der Arbeit in Parenthese kurz auf die *Cerlettischen* Befunde zurückkommen, da mir ihre vergleichende Betrachtung für die Gefäßbildungslehre im allgemeinen von Interesse scheint. Die umfassenden Studien *Goldmanns* kommen hier weniger in Betracht, weil sie auf Einzelheiten des Gefäßbildungsprozesses überhaupt nicht eingehen; um so erstaunlicher ist, daß *im Prinzip Goldmanns* mit der Injektionsmethode gewonnene Ergebnisse in vielem mit meinen Befunden übereinstimmen.

Ich gehe jetzt gleich in medias res. Abb. 1, ein *van Gieson*-Bild aus einem mächtigen, fortsatzartig wuchernden Gliom der Parietalgegend, läßt in einem kleinen Gesichtsfeld unveränderten, völlig nekrosefreien Geschwulstgewebes eine ganze Anzahl scharf umschriebener Gefäßknäuel erkennen. Sie heben sich im *van Gieson*-Bild mehr durch ihre Struktur als durch die nur sehr schwach fuchsfärbbaren Faserbestandteile, im Azanpräparat dagegen schon durch die blaue Farbe ihrer mesenchymalen

Fasern scharf aus dem sonst völlig mesenchymfreien, rein rot erscheinenden Geschwulstgewebe heraus. Betrachtet man ein solches Gebilde bei etwas stärkerer Vergrößerung (Abb. 2), so erkennt man, daß tatsächlich eine scharf umschriebene reine Anhäufung kleinster Gefäße (Präcapillaren) vorliegt: Ein fast kreisrundes Konglomerat endothel ausgekleideter Hohlräume, die gelegentlich rote Blutkörperchen enthalten, und die gegeneinander durch sehr zarte kollagene (keine elastischen!) Fasern abgegrenzt erscheinen. Der umschriebene, gut begrenzte Charakter des Ganzen

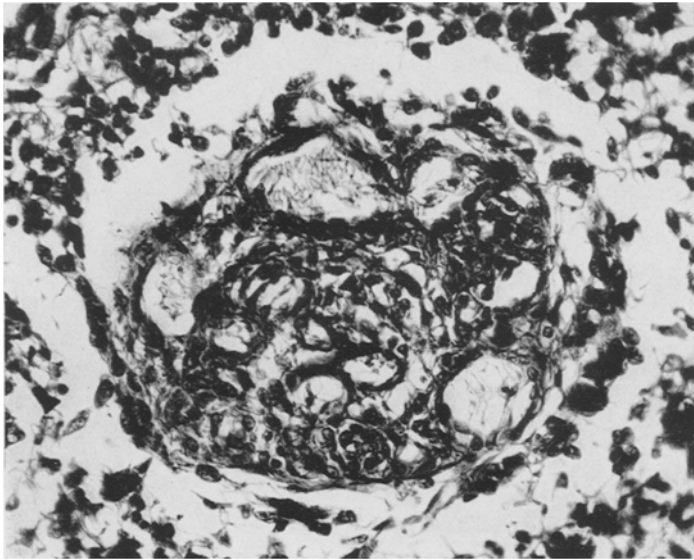


Abb. 2. Einer der in Abb. 1 dargestellten Gefäßknäuel bei stärkerer Vergrößerung. Erklärung s. Text! Paraffin, van Gieson.

wird unterstrichen durch eine sichtbare Verdichtung der Geschwulstzellen, die sich kranzartig der Außenkontur des Gebildes anlegen. Diese ist in den hier zunächst betrachteten Fällen *nicht* ganz glatt, und *nicht* etwa durch eine stärkere, den ganzen Knäuel gemeinsam umhüllende Bindegewebsscheide markiert: Wie gegeneinander, so sind die Capillaren auch gegen die äußere Umgebung — das Geschwulstparenchym — nur durch feinste Kollagenfibrillen abgedeckt.

Eines ist schon hier völlig deutlich: Es handelt sich bestimmt nicht etwa um eine alte ruhende Gefäßbildung, die in diesem wild wachsenden Tumor ein rein passives Dasein fristet. Der vollsaftige Charakter der proliferierenden Endothelien, das oft zu beobachtende Vorkommen noch solider, nichtkanalisierter Endothelsprossen spricht eine deutliche Sprache zugunsten der Tatsache, daß hier tatsächlich frische proliferative Prozesse vorliegen.

Daran kann aber weiterhin schon deshalb kein Zweifel aufkommen, weil das bisher besprochene Bild nur ein Stadium, und zwar ein *Frühstadium*, darstellt, neben dem sich alle Stufen weitergehender Entwicklung fortlaufend verfolgen lassen. Dabei schildere ich an diesem Ort nur *die* Entwicklungsreihe, die die Gefäßbildungen dann durchlaufen, wenn sie *nicht* in den blastomatösen Wachstumsprozeß miteinbezogen werden — auf diese letzte Möglichkeit wird noch zurückzukommen sein. Die zu

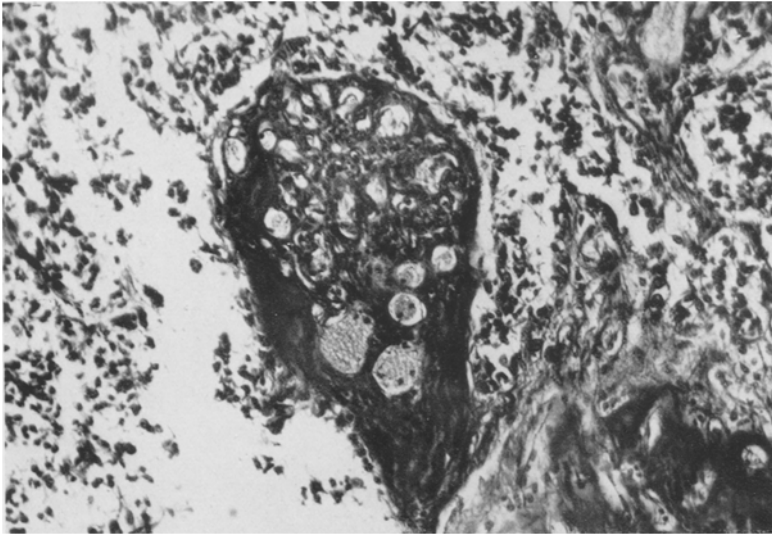


Abb. 3. Gefäßpaket mit stärker entwickelten adventitiellen Fasersubstanzen; abgeklungene Endothelproliferation, späteres Stadium. Paraffin, *van Gieson*-Färbung.

beobachtenden Entwicklungsformen, wie sie in Abb. 3—7 dargestellt werden, lassen sich grundsätzlich unter zwei gegensätzlichen Gesichtspunkten einreihen: Entweder Zurücktreten des Bindegewebes unter Vorherrschen der Gefäßraumbildung, oder im Gegenteil überwiegende bis ausschließliche Bindegewebsproduktion unter fortschreitender Verödung der Gefäßlumina. Die erste Möglichkeit, die Entwicklung zu strotzend blutgefüllten „cavernomartigen“ Knäueh, ohne jede stärkere Bindegewebsbildung, bedarf keiner Abbildung (vgl. auch Abb. 10 und 11 meiner früheren Arbeit¹⁴). Abb. 3 gibt ein Zwischenstadium, die starke Bindegewebsbildung unter gleichzeitiger Entwicklung weiter bluthaltiger Gefäßkanäle. Abb. 4 und 5 zeigen als Extrem eine hochgradige Bindegewebsentwicklung unter fortschreitender Verödung der Gefäßlichtungen bis zur Bildung eines hyalinen Knotens (Abb. 5). Doch ist die Unterbrechung der eingeschlagenen Bindegewebsentwicklung durch diese frühzeitige Hyalinisierung ein recht seltener Befund. Abb. 4 deutet vielmehr

an, wohin die Entwicklung im allgemeinen geht: Zu der aus Abb. 6 ersichtlichen Entstehung ausgedehnter gefäßreicher Bindegewebsfelder,

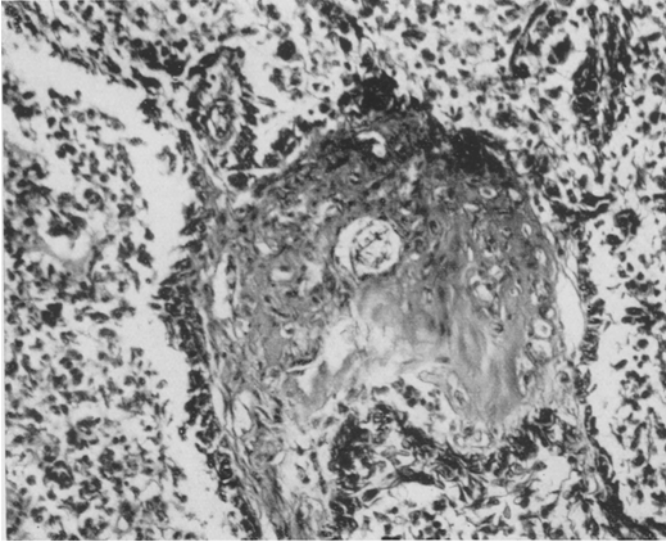


Abb. 4. Umwandlung eines Gefäßpaketes in ein reich capillarisiertes Bindegewebsfeld. Zentralgefäß deutlich erkennbar. Erklärung s. Text. Paraffin, Azanfärbung.

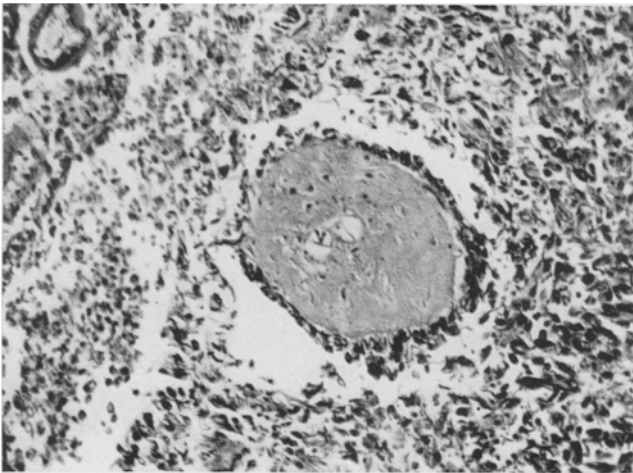


Abb. 5. Fast völlige Verödung der Gefäßbahnen eines hyalinisierten kleinen Gefäßpaketes. Paraffin, Azanfärbung.

wie sie in Gliomen eine so große Rolle besonders bei der Abgrenzung und Organisation nekrotischer Bezirke spielen. Ich gehe auf diesen

letzten genannten Gesichtspunkt hier nicht weiter ein, da ich ihn schon in einer früheren Arbeit kurz behandelt habe.

Was läßt sich nun über die *formale Genese* dieser eigenartigen Bildungen aussagen? Schon die aufmerksame Betrachtung der bisherigen Abbildungen läßt verschiedene Vermutungen auftauchen. Es ergibt sich da zunächst die Frage, ob der Vergleich mit dem Glomerulus mehr ist als eine bloße, auf Grund des im Schnitt erscheinenden optischen

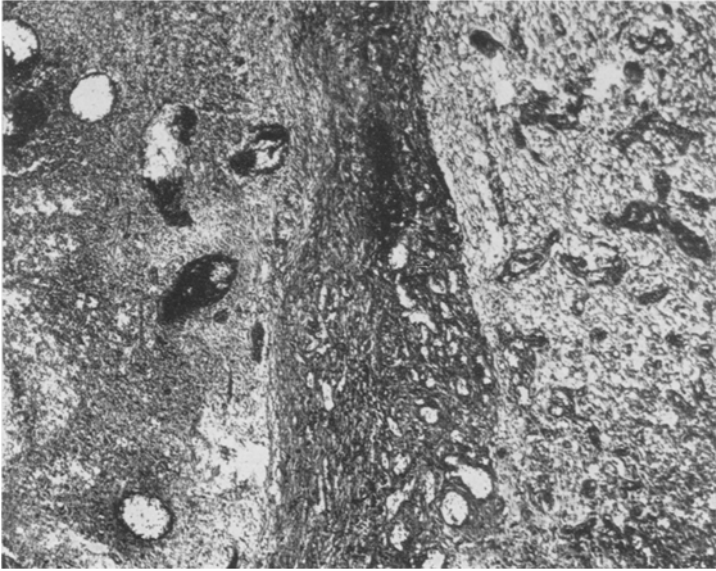


Abb. 6. Überführung einer ausgedehnten Gefäßkomplexbildung in ein reich vascularisiertes bindegewebiges Narbenfeld als Abgrenzung einer Nekrose (im Bilde links, rechts lebendes Geschwulstgewebe). Paraffin, Azanfärbung.

Eindrucks gezogene vage Parallele, ob wirklich ein räumlich und formal-genetisch *glomerulusartiges* (nicht nur ähnliches, wie *Henschen*⁷ sagt) Gebilde vorliegt. Mit anderen Worten, ob die Gebilde einer richtiggehenden umschriebenen Aufknäuelung einer Capillare ihre Entstehung verdanken*. Folgende Feststellungen lassen für einen Teil der Gebilde daran zweifeln:

Man trifft nicht ganz selten einen längsgetroffenen Gefäßkomplex, der aus mehreren stellenweise nebeneinander verlaufenden, stellenweise ineinander verschlungenen Gefäßen zu bestehen scheint. Selbstverständlich muß ein Querschnitt durch einen solchen Gefäßkomplex einen

* *Henschen*⁷ scheint an diese Möglichkeit nicht zu denken: „Die Anschwellung und Wucherung der Gefäßwandzellen führen nicht selten zur Bildung von ganz eigenartigen glomerulusähnlichen Gefäßknäueln.“ Es ist also offenbar nur von Gefäßwandvascularisation, nicht von wirklichen Capillarknäueln die Rede.

glomerulusartigen Knäuel vortäuschen. Stufenschnitte zeigen, daß dies tatsächlich für *manche* quergetroffene „Knäuel“ der Fall ist. Ein weiterer Befund, der sich der Annahme einer echten Capillaraufknäuelung nicht fügt, ist die nicht ganz selten zu erhebende Feststellung eines relativ weiten Zentralgefäßes (vgl. auch Abb. 4, 7, 13). Schon auf Frühstadien kann man es gelegentlich deutlich sehen, und Abb. 7 und 13 lassen es auf späteren Stadien noch viel sichtbarer werden. Es ergibt sich hier zunächst der Verdacht, daß eine gewaltige Capillarisation des adventitiellen Gefäßbanteiles vorliegen könnte. Umgekehrt läßt der — allerdings



Abb. 7. Links ein Gefäßkomplex mit ausgesprochener bindegewebiger Scheide (endo-vasculäre Entstehung, s. Text!), rechts Gefäßkomplexbildung um ein weites Zentralgefäß (adventitielle Entstehung, s. Text). Celloidin, Achucarrofärbung.

ziemlich seltene — Befund einer relativ starken gemeinsamen Kollagenscheide um einen solchen Gefäßkomplex (Abb. 3, auch Abb. 7 links) daran denken, daß in einem solchen Falle ein größeres Gefäß im Inneren capillariert worden sei, etwa durch Organisation einer Thrombose. Abb. 7 zeigt zwei an diese beiden Möglichkeiten erinnernde Gefäßkomplexe nebeneinander.

Zuerst sei die Möglichkeit der Entstehung von Gefäßkonvoluten durch Organisation einer Thrombose untersucht. Zwei allgemeinere Feststellungen müssen hier vorausgeschickt werden: Einmal, daß Thrombosen von Gliomgefäßen nach meinen Untersuchungen keineswegs so häufig vorkommen, wie man dem Schrifttum nach annehmen müßte; denn da kann man sehr verbreitet die — im einzelnen allerdings nirgends bewiesene — Behauptung lesen, daß die ja in jedem unreiferen Gliom zu findenden Nekrosen Thrombosenfolgen seien, wonach man ganz ungeheuer häufig Thrombosen erwarten müßte. Davon kann aber gar keine Rede

sein, und deshalb ist die *ausschließliche* Entstehung von so außerordentlich zahlreichen Gefäßpaketen durch Thrombenorganisation sozusagen schon rein zahlenmäßig als ausgeschlossen zu betrachten, ganz abgesehen von den später anzuführenden morphologischen Einwänden. Zweitens aber wäre, selbst *wenn* es sich hier oder da um organisierte Thrombosen handelte, eine derartige Hypervascularisation ein durchaus ungewöhnliches Ereignis. Man vergleiche doch die in jedem Lehr- und Handbuche zu findenden Bilder organisierter Thrombosen, oder die von der Thromboangitis obliterans her ja allgemein bekannten Befunde mit den vorn abgebildeten Zuständen: Dort handelt es sich stets um einzelne weit offene

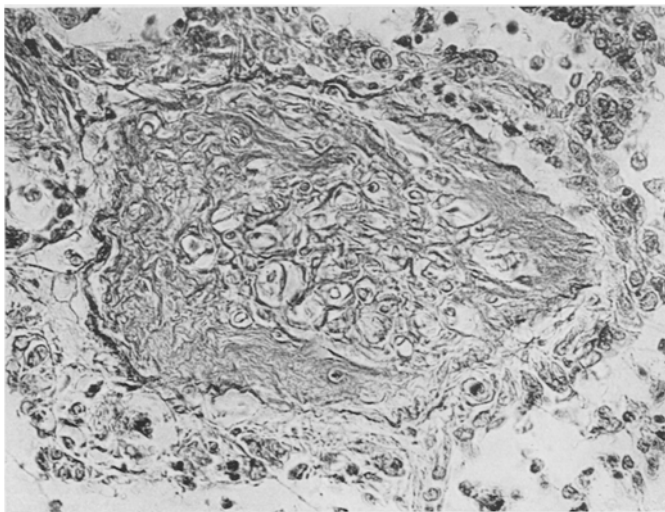


Abb. 8. Elastinfärbung zeigt einen von einer deutlichen Elastica umgebenen Gefäßkomplex.

Capillaren in einem Bindegewebspfropf — nach Jäger⁹ restierende Capillaren des geschrumpften Granulationsgewebes. Man sieht also flächenmäßig weit überwiegend Bindegewebe, und darin finden sich Capillaren, aber nicht wie bei uns ein Feld dichtgedrängter Capillaren oder präcapillärer Gefäßchen mit nur ganz vereinzelt kollagenen Fäserchen dazwischen. Und doch scheinen Elasticafärbungen für manche dieser Gebilde die ebengenannte Entstehungsart zu beweisen. Abb. 8 zeigt ein Capillarkonvolut von einer einwandfreien gemeinsamen Elastica umgeben.

Das Bild ist aber vieldeutig. Zunächst ist die *Möglichkeit* unbestreitbar, daß ein umschriebenes offenbar frisch gekeimtes Capillarpaket sich eine gemeinsame Elastica bildet (s. Grubers⁶ Ausführungen über die Fähigkeit des Gefäßkeimgewebes zur Ausdifferenzierung *aller* Gefäßwandelemente, ferner gewisse Bilder und Angaben Cerlettis). Aber selbst wenn wir diese Möglichkeit für die gelegentlich zu beobachtenden Bildungen

beiseite lassen, wo man außer der *Elastica* eine vollständig ausgebildete Gefäßaccessoria um ein solches Capillarfeld sieht, wo also die intravasculäre Entstehung des Gebildes sicherer erscheint, so ist damit nicht gesagt, daß es sich um die Capillarisierung einer *Thrombose* handeln müsse. Eine Reihe von Befunden scheint mir nämlich dafür zu sprechen, daß in solchen Gefäßen eine von der *Intima* ausgehende mächtige *Capillarrowucherung* auch ohne primäre *Thrombose* einsetzen kann. In Abb. 9 sieht man eine solche innerhalb der *Elastica interna* gelegene Intimaproli-
feration bei noch ziemlich weitem, völlig thrombosefreiem Restlumen.

Und Abb. 10 zeigt zwar Fibrinmassen in einem derartigen Gefäß, ein genaueres Studium aber läßt es als sicher erscheinen, daß diese Fibrinniederschläge im Gefäßlumen sekundär, bestimmt nicht Ursache der Capillarausfüllung des Gefäßlumens sind. Und zwar aus folgenden Gründen: Die im Innern liegenden Fibrinmassen sind frisch, jedenfalls ohne die geringsten Zeichen von Organisation. Sie sind aber umgeben von einer bereits hochgradig gewucherten, d. h. capillarisierten, *Intima*. Es handelt

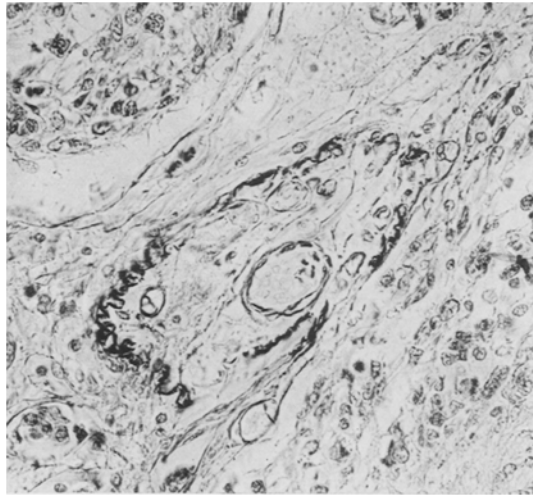


Abb. 9. Kleines Gefäß mit noch unvollständiger endovascularer Capillarisierung. Das Capillarfeld um das noch deutlich erkennbare zentrale Lumen des Ursprungsgefäßes von einer gut erhaltenen *Elastica interna* umgeben.

sich keineswegs um das banale Bild eines Granulationsgewebes, das in den Thrombus hineinwuchert. Ferner sieht man in längsgetroffenen Gefäßen dieser Art, daß nur umschriebene Bezirke des Gefäßlumens Fibrinmassen enthalten, daß aber die beschriebene Wandveränderung ebensogut die gerinnselfreien Abschnitte betrifft. Es muß demnach die Fibrinausfällung als ein sekundärer oder vielleicht gleichzeitiger Vorgang betrachtet werden, aber bestimmt nicht als *conditio sine qua non*. Es ist vielmehr wahrscheinlicher, daß man als ersten Anfang des Prozesses Bilder betrachten muß, wie sie Abb. 11 veranschaulicht. Hier sieht man eine lumenwärts schon ziemlich stark entwickelte, nach außen zu offenbar fortschreitende Auflockerung der Gefäßwand durch zahlreiche Hohlräume, die zum Teil einwandfrei wandständige Kerne (Endothelkerne?) erkennen lassen, und in deren Lumen man gelegentlich Erythrocyten

sehen kann. Sie sind damit als Gefäßlumina gekennzeichnet. Ein solcher Prozeß muß, wenn er fortschreitet, endlich zur Ausfüllung eines Gefäßlumens durch zahlreiche Capillaren führen. Daß sich dabei entwickelnde

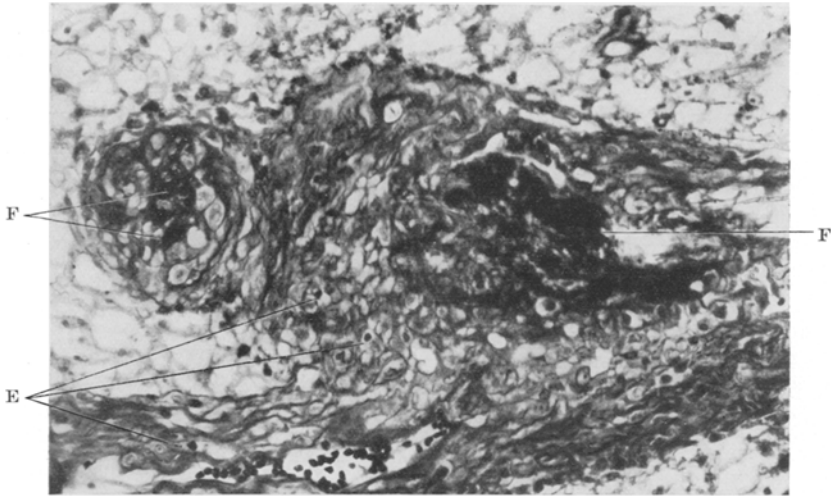


Abb. 10. Mächtige, von innen her fortschreitende Capillarisation der Wand eines kleineren Gefäßes, teils längs, teils quer getroffen. Bei E Erythrocyten in den Capillarlumina. F Frische nicht organisierte Fibrinmassen. Siehe Text! Paraffin, Azanfärbung.

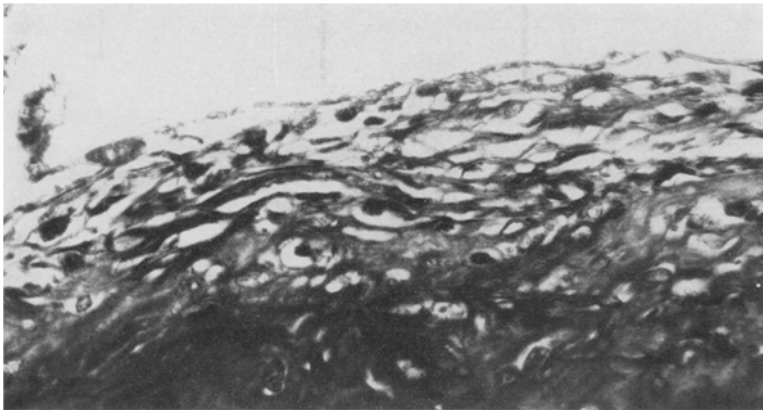


Abb. 11. Beginnende Bildung von Capillarräumen in der subendothelialen Schicht eines mittelgroßen Gefäßes. Gefäßlumen im Bilde oben. Siehe Text. Paraffin, Azanfärbung.

Thrombosen dann in diesen Vascularisationsprozeß miteinbezogen werden können, ist selbstverständlich.

Es soll aber über die *kausal*en Zusammenhänge zwischen dieser Wandveränderung und eventuellen Thrombosen gar nicht weiter diskutiert

werden, und ebensowenig darüber, wie man diese Wandveränderung etwa sonst zu klassifizieren hat (als „histolytische“ Wandschädigung mit nachfolgender Organisation oder nicht). Wie man sich auch zu diesen schwer oder gar nicht *sicher* entscheidbaren Fragen stellen mag, das eine steht fest: *daß eine richtiggehende Umwandlung eines Gefäßlumens in ein System von Capillaren der vorn geschilderten und abgebildeten Art vorliegt, die weder als Folge der Organisation eines Thrombus noch einer histolytischen Gefäßwandschädigung bekannt ist.* Es liegt also schon hier ein eigenartiger primärer Proliferationsprozeß vor, den als angioplastisch (im vorn umrissenen, beschreibenden Sinne) zu bezeichnen meines Erachtens keine Bedenken vorliegen.

Cerletti nahm zwar für manche seiner Gefäßpakete eine entsprechende „intravasale“ Capillarbildung an. Doch ist gerade dieser Abschnitt seiner Arbeit weniger klar als andere, er kommt hier zu keiner ganz eindeutigen Abgrenzung gegen die von ihm eingehend geschilderten Täuschungsmöglichkeiten, sowie die Umwandlungsvorgänge thrombosierter Gefäße.

Dagegen möchte ich hier weiter auf eine Verwechslungsmöglichkeit in den hier in Rede stehenden Gliomformen nachdrücklich aufmerksam machen: Dies sind die durch Geschwulsteinbrüche in kleinere Gefäße entstehenden Bilder (oft) vascularisierter intravasaler Geschwulstgewebfelder. Ich werde auf das nach meinen Befunden (im Gegensatz zu *Henschens* Angabe) in gewissen Gliomen keineswegs seltene Vorkommnis von Gefäßeinbrüchen bei Besprechung der Ausbreitungsweise von Gliomen noch zurückkommen. Hier soll nur betont werden, daß die eben geschilderte primär endotheliale Capillarbildung nur dann mit Sicherheit angenommen werden darf, wenn sich keine Geschwulstzellen im Inneren des Primärgefäßes nachweisen lassen.

Noch interessanter ist die weitere, vorn angedeutete und tatsächlich oft als verwirklicht nachweisbare Möglichkeit, daß eine ganz *entsprechende Umwandlung der Gefäßadventitia bzw. der gesamten Gefäßwand in ein Capillarfeld erfolgt.* In meinem Material spielt sie sicher eine wesentlich größere Rolle als die zuerst beschriebene Capillarisation „von innen heraus“. Abb. 12 a und b mögen das Frühstadium dieses Vorganges veranschaulichen. Man sieht da ein arterielles Gefäß, dessen Wand auf einer Seite die gewöhnliche Breite und geschlossene Wandstruktur aufweist. Auf der anderen Seite aber zeigt dieses selbe Gefäß eine gewaltige Verbreiterung der Wand, und zwar keineswegs etwa durch eine banale Verdickung des adventitiellen Bindegewebes: Schon die schwache Vergrößerung läßt die Auflockerung des gesamten Gewebsbezirkes erkennen. Bei starker Vergrößerung sieht man einwandfrei, daß die gesamte „Aufreibung“ der Gefäßwand auf einer *hochgradigen capillären Kanalisation vom Endothel bis zur äußeren Grenze gegen das Geschwulstgewebe beruht.* Die feinen, nur durch feinste mit Anilinblau-Orange (Azan) darstellbare Fäserchen voneinander getrennten, von endothelartigen Zellen ausgekleideten Spalträume verraten ihren Gefäßcharakter eindeutig durch den außerordentlich häufigen Gehalt an zweifelsfreien Erythrocyten.

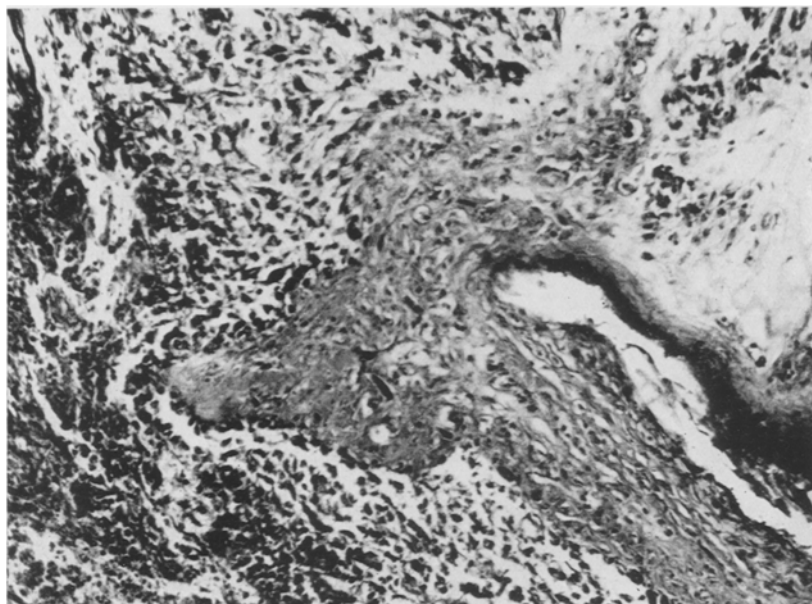


Abb. 12a. Adventitielle Capillarisation eines größeren Gefäßes. Nach rechts oben zu die unveränderte Gefäßwand, nach links unten der mächtig verdickte und durch zahlreiche kleine Hohlräume aufgelockerte Teil. Im Bilde links frische Nekrose der Geschwulst. Paraffin, Azanfärbung.

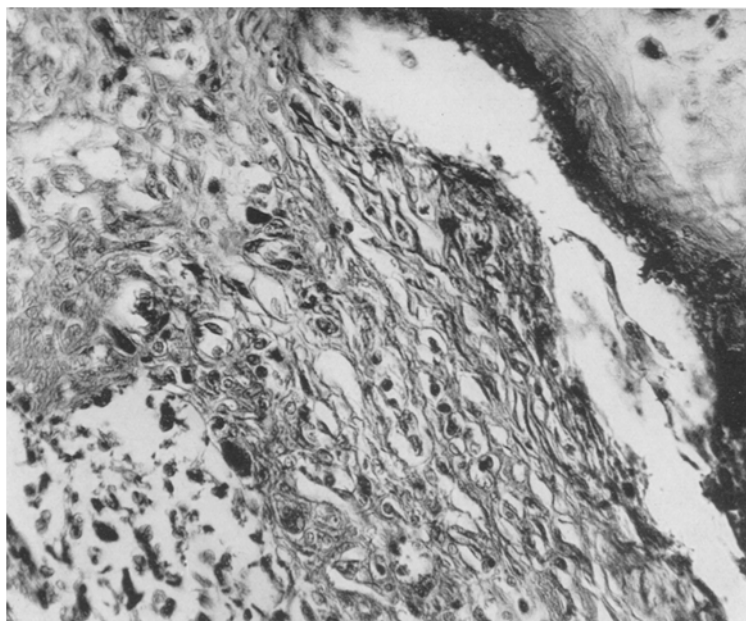


Abb. 12b. Stärker vergrößerter Ausschnitt aus dem oben abgebildeten Gefäß. Man erkennt die zahllosen Spalträume der Adventitia als kleine Capillaren mit vollsaftigen Endothelkernen und vielfach mit Erythrocyten im Lumen. Paraffin, Azanfärbung.

Elastische Fasern habe ich zwischen diesen Capillarräumen nie nachweisen können, und auch mit Säurefuchsin sind die Fäserchen nur andeutungsweise darstellbar — deutlich nur mit Versilberungen und Azanfärbung.

Es ist nach meinen Untersuchungen wahrscheinlich, daß gerade diese Capillarisation der Adventitia rein quantitativ eine große Rolle unter den hier besprochenen angioplastischen Vorgängen spielt. Je nach dem Verhältnis zwischen dem Kaliber des Ausgangsgefäßes und der Stärke der angioplastischen Gefäßwandumbildung entstehen natürlich recht verschiedene Bilder: Handelt es sich um kleinste, capillare und präcapillare Gefäße, so ergeben sich jene kleinen, „miliaren“ Gefäßknötchen, wie wir sie vorn abgebildet haben, und deren formale Genese aus Adventitia-vascularisation oft noch an dem verhältnismäßig weiten Zentralgefäß erkennbar bleibt. Betrifft der Prozeß ein größeres Gefäß, etwa wie in Abb. 12, so führt er bei entsprechender Mächtigkeit der Vascularisation naturgemäß eher zur Ausbildung jener großen, hochgradig vascularisierten Bindegewebsflächen, wie sie Abb. 6 darstellt, und in denen man gleichfalls nicht selten noch das Zentralgefäß herausfinden kann. Das in Abb. 7 rechts dargestellte Gefäß mag ein Entwicklungsstadium zu diesem Bilde darstellen. Ist die Vascularisation der Adventitia eines größeren Gefäßes weniger mächtig entwickelt, so kann es zu Bildern, wie in Abb. 13 dargestellt, kommen: Die Adventitia ist durchsetzt von mäßig großen, jedenfalls nur in einfacher Reihe um das Hauptgefäß herum angeordneten, zu seiner Achse genau parallel laufenden, ziemlich weiten, größeren Gefäßen*. Die Entwicklungsmöglichkeiten werden natürlich noch weiter modifiziert durch die vorn geschilderte Tendenz zu überwiegender Bindegewebs- oder Gefäßhohlraumumbildung. Welche Faktoren hier für die Gestaltung der mannigfachen Endergebnisse im Einzelfalle die ausschlaggebende Rolle spielen, ist natürlich kaum zu analysieren. Nur das eine steht nach meinen Befunden völlig außer Zweifel, daß *die Nähe von Nekrosen begünstigend einmal auf das Auftreten des angioplastischen Prozesses an sich wirkt, dann aber in diesem eine besonders starke Bindegewebsbildung unter Zurücktreten der Gefäßbahnen anregt*. Auch die Abb. 12 a zeigt sehr schön, daß gerade die der Nekrose zugekehrte (nicht unmittelbar benachbarte!) Seite der Gefäßwand in Umwandlung begriffen ist, die gegenüberliegende aber *nicht* reagiert. Mit derselben Bestimmtheit aber kann ich sagen, daß die Nekrosennähe keinesfalls eine *conditio sine qua non* dieser angioplastischen Gefäßwandumbildung darstellt. Man findet vielmehr dieselben Vorgänge außerordentlich oft in völliger örtlicher Unabhängigkeit von Nekrosen

* Derartige Bilder nähern sich dann schon dem, was *Goldmann* einer kurzen Angabe nach als Erweiterung und Vermehrung von *Vasa vasorum* in Geschwülsten bezeichnet.

(s. auch S. 826 und Abb. 1). Auf die unbestreitbar *begünstigende* Wirkung der Nekrosenähe wird später noch zurückzukommen sein.

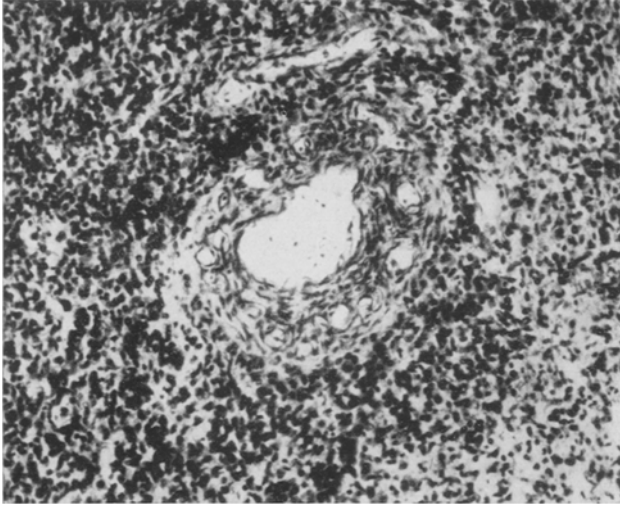


Abb. 13. Spätes Stadium einer mäßig starken Adventitiavascularisation: Ein Kranz von gleich weiten Gefäßlumina in der Adventitia des weiten Hauptgefäßes. Celloidin, *Nissl*-Färbung.

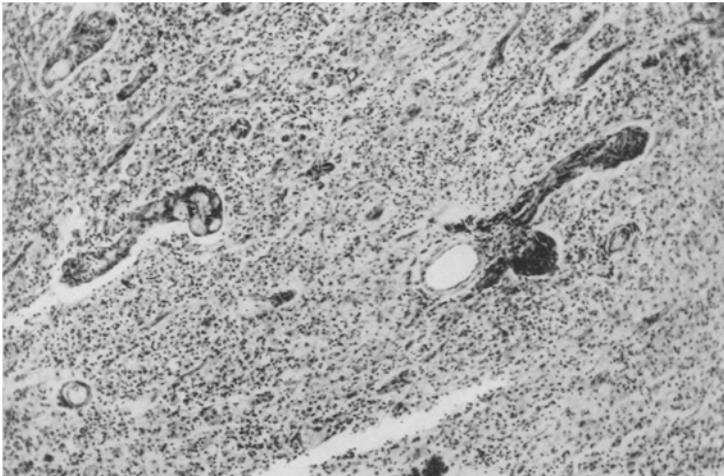


Abb. 14. Rechts ganz frische Capillarwucherung der Adventitia (im Schrifttum als „Perithelhyperplasie“ usw. beschrieben), links ein schon bei schwacher Vergrößerung deutlich als solches erkennbares, weitlumigeres Capillarkonvolut. *Nissl*-Färbung.

Übrigens ist gerade die eben beschriebene angioplastische Transformation der Gefäß*adventitia* offenbar auch die von anderen Unter-

suchen ziemlich oft gesehene, aber verkannte Form angioplastischer Gliomwirkung. Wegen der prinzipiellen Wichtigkeit der Frage muß auf diesen diagnostischen Irrtum noch eingegangen werden. Abb. 14 stellt rechts einen Befund dar, wie er von *Bailey*¹ als „overgrowth of the perithelium“ abgebildet wird. In anderen Arbeiten finden sich ähnliche Auffassungen* (vgl. *Chioendas* Abb. 98), ohne daß aber jemals irgend etwas Näheres über diese sonderbare Wucherung der hypothetischen „Perithelien“ verraten wird. Es besteht aber für diese Bilder allein deshalb schon kein Zweifel an ihrer Gefäßnatur, weil man bei genügendem Suchen (stets aufeinanderfolgende Schnitte studieren!) stets Erythrocyten in den Lumina findet. Dies gilt auch für das in Abb. 14 rechts dargestellte, mit *Baileys*¹ diesbezüglicher Abbildung völlig identische Gebilde; das links davon gelegene Gefäß mit derselben, nur stärker kanalisierten Veränderung zeigt schon bei dieser schwachen Vergrößerung eindeutig die weiten, blutgefüllten Hohlraumbildungen.

Die bezüglich der „perivasalen“ Gefäßpaketbildung von *Cerletti* gegebene sehr sorgfältige Beschreibung weicht insofern von meinen Bildern weitgehend ab, als er niemals frisch entstehende, sondern, wie er selbst betont, ausschließlich alte ruhende Gewebsbilder vor sich hatte. So erklärt sich, daß er immer gleich weite, eindeutig von einer *Elastica* und *Adventitia* gegeneinander abgegrenzte Einzelgefäßchen im Paket sah. Über die formale Genese bleibt er im wesentlichen auf Vermutungen angewiesen.

Fasse ich das bisher Gesagte zusammen, so ergibt sich, daß ein *Teil* der in Gliomen auftretenden Gefäßknäuel in Wirklichkeit keine „Knäuel“ im Sinne sich vielfältig aufschlängelnder Gefäßeinheiten darstellen, sondern daß eine in der Gefäßkontinuität vor sich gehende gewaltige Capillarbildung vorliegt, sei es vom Endothel, sei es von der *Adventitia* ausgehend. Für alle diese Bildungen kann also der Ausdruck „glomerulus-ähnlich“ nicht als berechtigt anerkannt werden. Die Ähnlichkeit ist nur durch Querschnittsbilder kleinster angioplastisch umgewandelter Gefäßchen vorgetäuscht. Sie scheinen mir aber von den in der Folge zu beschreibenden Bildern auch im Querschnitt schon dadurch meist unterscheidbar zu sein, daß sie schon auf Frühstadien gewöhnlich auffallend reich an *faserigen* (Silberimprägnationen!) Bestandteilen sind.

Daneben aber kommen noch weitere angioplastische Bildungen vor, für die die bisher beschriebene Morphogenese als ausgeschlossen betrachtet werden muß. Diese Bildungen sind es, für die der Vergleich mit dem Glomerulus** auf den ersten Blick sich aufdrängt, und deren Morphologie

* *Roussy-Oberling* u. a. sprechen, wie übrigens auch schon *Borst*, einfach von „Hypertrophie“ der *Adventitia* in Gliomgefäßen.

** Natürlich nur mit dem, was die *normale* Anatomie unter Glomerulus der Niere versteht: Dem Gefäßknäuel *ohne* die beiden Blätter der *Bowmanschen* Kapsel; dies ist zu betonen, da im pathologischen Sprachgebrauch ja meist Glomerulus für *Malpighi*-sches Körperchen (= Glomerulus im engeren Sinne + Kapselblätter) gesetzt wird.

jetzt wegen ihrer Wichtigkeit und ganz besonderen Eigenart einer gesonderten Beschreibung unterzogen werden muß. In Abb. 15 stelle ich vier* derartige Bildungen aus vier verschiedenen Gliomen zusammen. Man sieht in jedem Falle, wie aus einem (in den Bildern stets nach unten

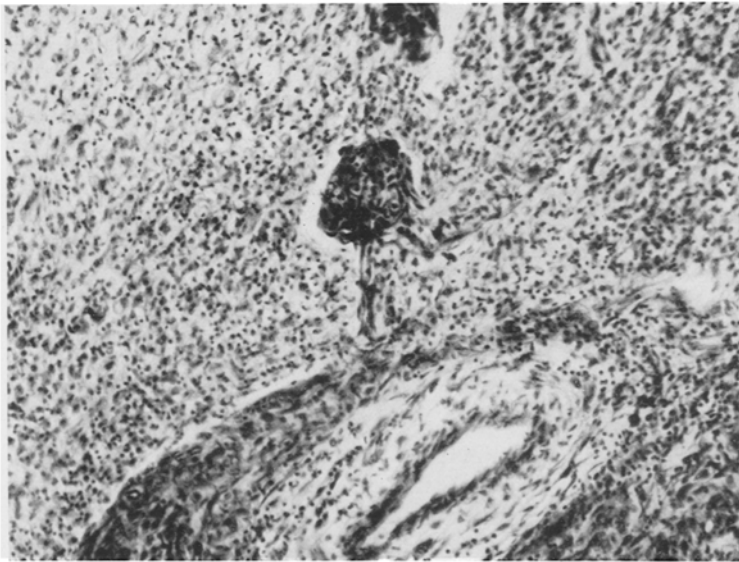
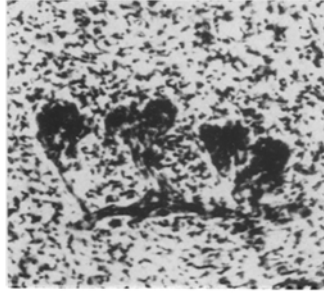


Abb. 15 c und d. Echte „glomeruläre“ Capillarknäuel aus verschiedenen Gliomen. Das Ursprungsgefäß jeweils im Bildausschnitt unten. Erklärung s. Text. Nissl-Färbungen.

zu vom Knäuel liegenden!) Gefäß sehr verschiedener Größenordnung ein (oder mehrere!) capillarer Stiel hervorsproßt, der an seinem Ende einen mehr oder weniger rundlichen Knäuel trägt. In Abb. 15 a ist das *basale* Gefäß eine Capillare (im Bilde nur andeutungsweise darstellbar, da in etwas anderer Ebene liegend!), in 15 b und c ein präcapillares Gefäß,

* Anm. bei der Korrektur. Abb. 15 a und b von der Schriftleitung gestrichen.

in 15d endlich ein großer arterieller Stamm, dessen Adventitia ihrerseits stellenweise (unten links und rechts im Bild!) eine mächtige Capillarisierung der vorn beschriebenen Art aufweist *. Der „Stil“ des Knäuels bietet keine problematischen Befunde, er ist jeweils ein capillares, adventitialoses Gefäßchen mit Zeichen mäßiger proliferativer Endothelveränderung. Der Knäuel selbst nun besteht einwandfrei aus Capillaren; die mächtige Proliferation ihrer Endothelien läßt ihn so kompakt erscheinen, obwohl eine Adventitiabildung auch im Knäuel selbst meist — wenigstens auf dem hier abgebildeten Frühstadium! — höchstens in den ersten Anfängen sichtbar ist: Mit Säurefuchsin sind noch gar keine,

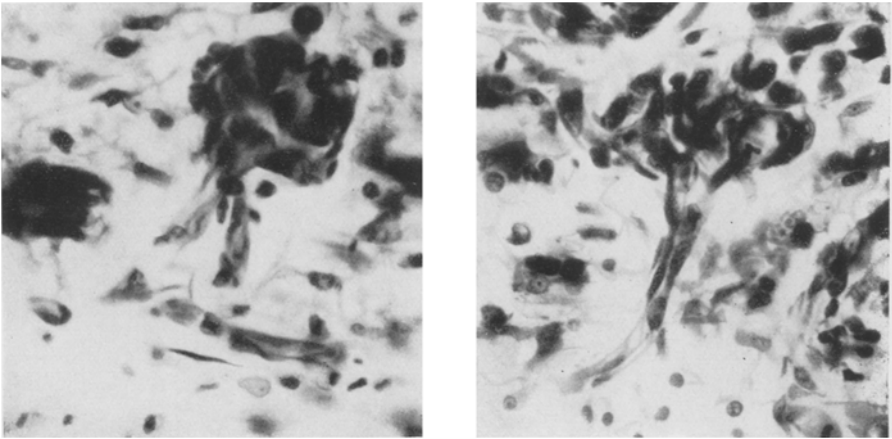


Abb. 16a und b. Zwei Capillarknäuel bei stärkerer Vergrößerung lassen deutlich ein- und austretenden Capillarschenkel des Knäuels erkennen. Einzelheiten s. Text. *Nissl*-Färbung.

mit Silberimprägnationen oft — aber noch keineswegs immer — nur allerfeinste intercapilläre Fäserchen eben nachweisbar, die die Gefäßschlingen umspinnen. Irgendeine deutliche bindegewebige Abgrenzung gegen das umgebende Geschwulstgewebe im Sinne einer *gemeinsamen* Kapsel ist *nicht* nachweisbar. Ebensowenig findet man auf diesem Frühstadium irgend welche begründetermaßen als Geschwulstzellen ansprechbare Elemente in diesen Knäueln, deren Gefäßcharakter abgesehen von der bisher skizzierten Morphologie auch wieder aus der Tatsache eindeutig hervorgeht, daß ihre Schlingen zum Teil Elemente des strömenden Blutes als Inhalt des Lumens zeigen.

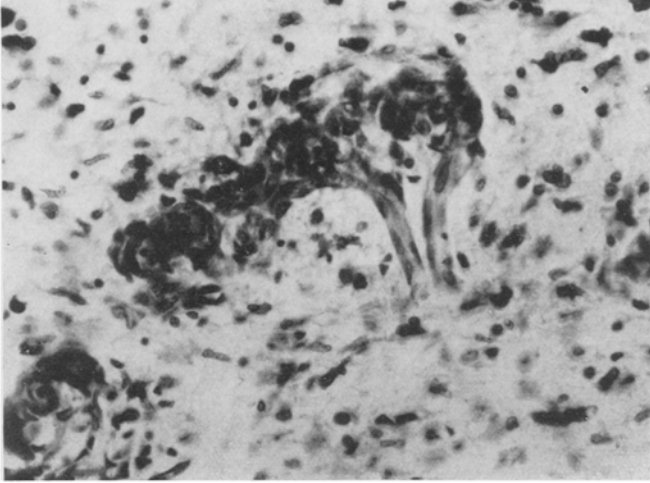
* Da der direkte Ursprung eines capillaren Gefäßes aus einem großen arteriellen Gefäßstamm kaum vorstellbar erscheint, kommt vermutlich eher eine der neu gebildeten Capillaren der Adventitia als Ursprungsort in Frage. Das Bild stammt von einem in Gefrierschnitten verarbeiteten Block, so daß diese Möglichkeit leider nicht mehr serienmäßig nachgeprüft werden konnte.

Wenn diese sonderbaren Gebilde nun wirklich über den äußeren Anschein hinaus „glomerulusartig“ sind, d. h. also *eine* in ihrer Kontinuität vielfältig aufgeknäuelte Capillare darstellen, so muß, wie beim Glomerulus der Niere, natürlich ein zuführender und abführender Gefäßschenkel, Vas afferens und Vas efferens, nachweisbar sein. *Dieser Nachweis gelingt tatsächlich keineswegs selten.* Und zwar nicht nur in aufeinanderfolgenden Schnitten: Bei genügender Schnittdicke — also etwa am $20\ \mu$ dicken Celloidinschnitt — kann man im selben Schnitt wunderschön „Vas afferens und efferens“ dieser Knäuel nebeneinander sehen. Diese Nachbarschaft ist gelegentlich derartig groß, daß man selbst ohne Spiel der Mikrometerschraube, bei Einstellung in einer Ebene, beide Gefäßteile zur Darstellung bringen, also photographisch wiedergeben kann. Die beiden Knäuel der Abb. 16 stellen derartige glückliche Zufallstreffer dar und vermitteln von der in solchen Fällen nun wirklich weitgehenden Glomerulusähnlichkeit einen guten Eindruck. Wir sehen hier also die erstaunliche Tatsache vor uns, daß *ein Gliom imstande ist, durch offenbar gewaltige Anregung des Capillarwachstums die Bildung echter, scharf umschriebener Capillarknäuel hervorzurufen.*

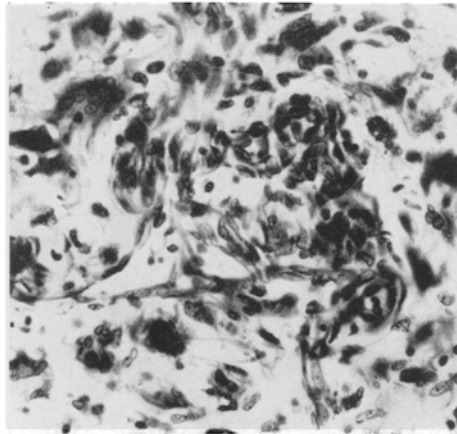
Irgendein Zweifel an dieser Auffassung der Bildungen als echter Capillaraufknäuelungen ist nach dem Gesagten wohl nicht mehr möglich. Es kommt hinzu, daß man nicht selten auf Bilder stößt, wo sich eine mehr oder weniger hochgradige *Schlängelung* eines Capillargefäßes findet, die zwar nicht zu einem so scharf umschriebenen, vollendet glomerulusartigen Knäuel führt, die aber als im Prinzip gleichartiger, nur weniger stark entwickelter Prozeß aufgefaßt werden muß. Ich stelle derartige „formes frustes“ einer „Glomerulusbildung“ in Abb. 17 dar; Abb. 17 a läßt noch die vollendete Ausbildung eines einwandfreien Vas afferens und efferens erkennen, nur daß die Aufknäuelung dann weniger stark und weniger auf einen eng umschriebenen Raum zusammengedrängt ist als in den in Abb. 15 und 16 dargestellten Gebilden. In Abb. 17 b endlich ist die Schlängelung noch schwächer und örtlich noch weniger konzentriert: Hier kann man nur noch von einem hochgradig geschlängelten Gefäßverlauf sprechen, aber nicht mehr von einem Knäuel.

Ich lege auf diese Bilder Wert, weil sie mir über die formale Entstehungsart dieser *echten* Knäuelbildungen Klarheit zu schaffen scheinen. Eine passive Entstehung wie bei den von *Cerletti* angeführten Gefäßaufschlängelungen durch Gewebsatrophie oder Gefäßdegeneration („Cirsoismus“) kommt überhaupt nicht in Frage. Es ist kein Zweifel möglich, daß die Gebilde durch eine gewaltige Proliferation eines *umschriebenen* Bezirkes des Endothelrohres zustande kommen; die örtlich schlagartig einsetzende gewaltige Proliferation des Endothels ist ja im Schnitt eindeutig erkennbar: Am überzeugendsten zeigt Abb. 17 a diesen hochgradigen Unterschied zwischen den Endothelien des „Stiels“, d. h. des Vas afferens und efferens, und den Knäuelanteilen des Capillarrohres:

Diese zeigen deutlich vergrößerte, vollsaftige, fast runde Kerne, jene enthalten zwar auch leicht proliferierte, aber doch noch weniger voluminöse, mehr längliche Kernformen. Diese Proliferation führt zu einem gewaltigen



a



b

Abb. 17 a und b. Unvollständige Knäuelbildungen. In Abb. 17 a wieder die beiden Capillarschenkel deutlich erkennbar. In Abb. 17 b ein noch lockerer geknäueltes Capillarsystem. Nissl-Bilder.

Längenwachstum des Capillarabschnittes, und damit zur Aufknäuelung. Je nach der Stärke der Wachstumsimpulse — und vielleicht mehr noch nach der *Geschwindigkeit* des Ablaufs dieses Prozesses — muß es zu mehr oder weniger vollendeten Knäuelbildungen kommen. Die Grenzen

zwischen mäßig starker umschriebener Gefäßschlängelung und richtiggehender Knäuelbildung sind dabei naturgemäß fließend. Nach meinen Bildern aber muß ich sagen, daß der betreffende Wachstumsimpuls offenbar im allgemeinen hinreichend mächtig ist, um sich bis zur Ausbildung vollendeter Knäuel durchzusetzen — die *formes frustes* der Schlängelung sind ungleich seltener aufzufinden als gelungene Knäuel.

Es bleibt dabei eine merkwürdige, schwer erklärbare Tatsache, daß man gewöhnlich *Vas afferens* und *efferens* unmittelbar nebeneinander in den Knäuel ein- bzw. aus ihm austreten findet, wie es die Abb. 16 und 17 a anschaulich machen: Also eine richtiggehende Hilusbildung, die die Ähnlichkeit mit dem Glomerulus noch erhöht. Es scheint, daß dies eine der Vorbedingungen für die Ausbildung eines *umschriebenen* Knäuels ist; jedenfalls findet man dort, wo *afferente* und *efferente* Gefäßschlinge weniger benachbart liegen, mit Vorliebe die Entwicklung von *formes frustes*, wie aus Abb. 17 hervorgeht. Dagegen vermag ich die weitere Frage, ob es in den Knäueln etwa zur echten Wundernetzbildung kommt, nicht zu entscheiden. Diese Form der vielfachen Anastomosierungen ist ja für den Glomerulus der Niere bekanntlich das Gewöhnliche, es ist aber auch dort strittig, ob nicht *reine*, nicht-anastomosierende, Aufknäuelungen vorkommen (s. *Braus*). Endlich bleibt die Frage offen, ob in diesen proliferierenden Knäueln solide, erst später kanalisierte Gefäßabschnitte auftreten: Man glaubt oft etwas Derartiges zu sehen, doch habe ich schnittbedingte Täuschungen nicht mit aller Sicherheit ausschließen können. Doch haben alle diese Fragen eine sekundäre Bedeutung, ihre Beantwortung in einem oder dem anderen Sinne kann an dem oben gezeichneten Bilde nichts ändern.

Es ist damit — meines Wissens zum ersten Male — einwandfrei nachgewiesen, daß *Gliome* zur Ausbildung *eng umschriebener hochgradiger Proliferation von Capillarestrecken* Anlaß geben können, deren *morphologisches Ergebnis* ein *durchaus glomerulusartiger Gefäßknäuel* ist. Daß diese Gliomwirkung den Namen angioplastisch in vollem Maße verdient, bedarf keiner weiteren Ausführung. Ebenso ist es ohne weiteres ersichtlich, daß diese sichtbar aktiven Sprossungsvorgänge nicht etwa zur „primär fehlerhaften Mesenchymation“ im Sinne einer Mißbildung bzw. Entwicklungsstörung gerechnet werden können; allein ihre Eigenmorphologie läßt das mit Sicherheit ausschließen* — wieweit ihre Lage und örtliche Beziehung zu den Wachstumsvorgängen der Geschwulst dagegen spricht, wird noch zu erörtern sein.

Nachdem somit die verschiedenen in Gliomen vorkommenden Formen angioplastischer Gestaltungsvorgänge an sich beschrieben sind, muß noch die Schilderung ihrer Beziehungen zueinander, zu den verschiedenen Strukturen der Geschwulst und zur Gesamtgeschwulst folgen. Was das erste betrifft, so ist es nach meinen Befunden sicher, daß die *verschiedenen* Formen angioplastischer Wirkung in *ein und derselben Geschwulst* vorkommen. Man findet also sowohl echte Knäuelbildungen wie *Adventitia-*

* Ich fasse noch einmal zusammen: Es handelt sich einwandfrei um frische, in Entwicklung begriffene Proliferationsprozesse; die Endothelien zeigen dies klar, und ebenso die Tatsache, daß ein Teil der Knäuel noch nicht einmal silberimprägnierbare Fibrillen gebildet hat, während andere bereits solche führen, und sich endlich auch Kollagenfasern ausbilden.

und Intimavascularisationen größerer Gefäße in einer einzigen Geschwulst. Abb. 15 d zeigt so z. B. Adventitiavascularisation und Knäuelbildung nebeneinander. Ob die angioplastische Wirkung eines Glioms sich außerdem auch ausschließlich auf *eine* Form beschränken *kann*, ob also auch Gliome vorkommen, die ausschließlich echte Knäuel oder ausschließlich adventitielle Gefäßfelder entwickeln, vermag ich nicht sicher anzugeben. Die Schwierigkeit der Beantwortung dieser Frage hängt damit zusammen, daß die einzelnen Formen gewöhnlich nicht örtlich nebeneinander auftreten (ein Bild wie in Abb. 15 d ist mehr eine Ausnahme!), sondern in ganz verschiedenen Teilen einer Geschwulst hier die eine, dort die andere Form auftaucht. Es wäre also die eben gestellte Frage nur durch restlose Serienverarbeitung dieser gewöhnlich sehr umfangreichen Geschwülste sicher negativ zu beantworten.

Dagegen erfordert die eben angedeutete Tatsache der so verschiedenartigen *Lokalisation* der genannten Bildungen in der Geschwulst eine eingehendere Betrachtung. Auch hier steht zunächst völlig außer Zweifel, daß glomerulusartige Knäuel wie adventitielle Capillarisation größerer Gefäße sowohl inmitten der Geschwulst wie in deren Randgebieten auftreten (nicht einfach gefunden werden!) können. Auch dies geht aus den Abbildungen hinreichend deutlich hervor. Darüber hinaus aber ergeben sich doch bis zu einem gewissen Grade regelmäßige Lokalisationen, die demnach wohl nicht als zufällig betrachtet werden dürfen, sondern uns möglicherweise etwas über die biologische Bedeutung dieser sonderbaren angioplastischen Vorgänge verraten können. Auf die nicht seltene eindeutige Nachbarschaftsbeziehung zu *Nekrosen* innerhalb des Tumors habe ich schon hingewiesen. Es scheint demnach so, als ob von den nekrotischen Bezirken einer der Reize ausginge, der neben der Wirkung des Geschwulstgewebes die angioplastische Tendenz auslöst; denn daß die Nekrose selbst allein keine derartige Wirkung ausübt, geht wohl daraus zur Genüge hervor, daß man eben derartige Gefäßsprossungen um Nekrosen nicht kennt, außer in gewissen Gliomen. Daran, daß sich das Ergebnis dieses Vorganges in der Folge als sichtbar wertvoll bei der bindegewebigen Abgrenzung der Nekrose gegen das Geschwulstgewebe erweist, sei hier nur noch einmal kurz erinnert (s. Abb. 6).

Noch viel interessanter aber ist das Bild, daß sich eine derartige Gefäßreaktion *um* den Tumor herum, in seiner Wachstumszone, entwickeln und in ausgesprochenen Fällen zu einem richtiggehenden Grenzwall auswachsen kann, der sich zwischen Blastom und unverändertem Hirngewebe einschiebt. Abb. 18 vermittelt ein solches Bild. Daß hier eine durchaus eigentümliche Geschwulstwirkung vorliegt, wird besonders durch den in Abb. 19 dargestellten, nicht selten anzutreffenden Zustand unterstrichen. Es handelt sich hier um maximal dilatierte, strotzend mit Blut gefüllte Gefäße dünnster Wandbeschaffenheit, die aber nicht die Spur irgendeiner proliferativen Veränderung des Endothels oder

adventitieller Lagen zeigen; sie können demnach nicht als Gefäßproliferation, sondern nur als hochgradig erweiterte präexistente Gefäße angesprochen werden. Nichts unterstreicht meines Erachtens den durchaus eigenartigen Charakter der angioplastischen Grenzwallbildung besser als diese Tatsache, daß andere Geschwülste einen Versuch zur Ausbildung einer solchen Schranke auf dem Wege der reihenmäßigen Erweiterung



Abb. 18. Grenzwall gleichaltriger Knäuel um ein Gliom. Die Geschwulst liegt nach unten zu, die Umgebung nach oben zu vom Knäuelwall. Nissl-Färbung.

vorhandener Gefäße machen, ohne eben auch nur die Spur einer wirklichen Gefäßneubildung hervorzubringen.

Natürlich habe ich damit nur zwei Extreme demonstrand *causa* einander gegenübergestellt. Man kann auch Fälle sehen, wo maximal erweiterte Gefäße gleichzeitig Endothelproliferation zeigen usw. — die hochgradige Proliferation von Endothelien in Gliomgefäßen war ja schon *Bielschowsky*² 1906 aufgefallen.

Es liegt mir völlig ferne, aus den eben genannten Unterschieden nun etwa ohne weiteres die Behauptung ableiten zu wollen, daß den Geschwülsten, die es nur zur Gefäßweiterung, nicht zur Knäuelbildung bringen, dann eben an sich „die spezifisch angioplastische Fähigkeit“ abginge. Zunächst ist es mir auf Grund vieler Beobachtungen (z. B. abwechselnd „angioplastische“ und „angiodilatatorische“ Wirkung an verschiedenen Stellen *eines* Tumors!) sehr wahrscheinlich, daß

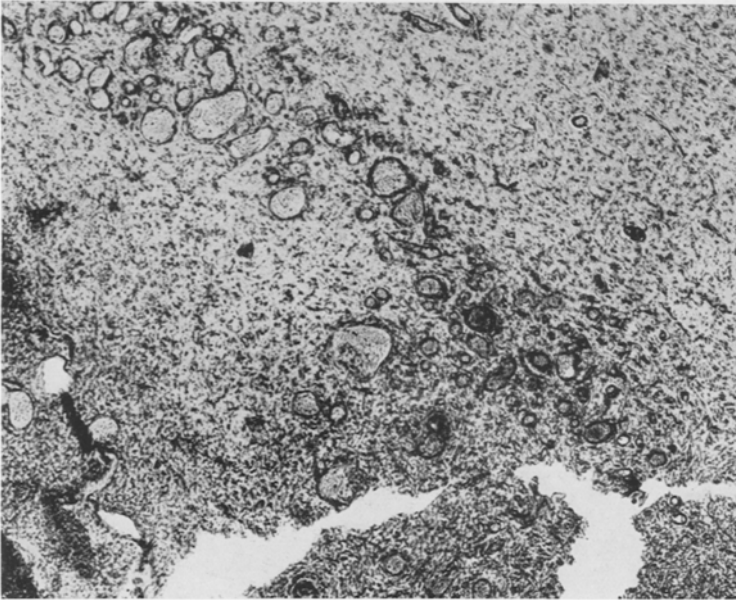


Abb. 19. Grenzwall einfach maximal erweiterter, nicht proliferierender Gefäße im Randgebiet einer Geschwulst. Gefrierschnitt, Cresylviolett.

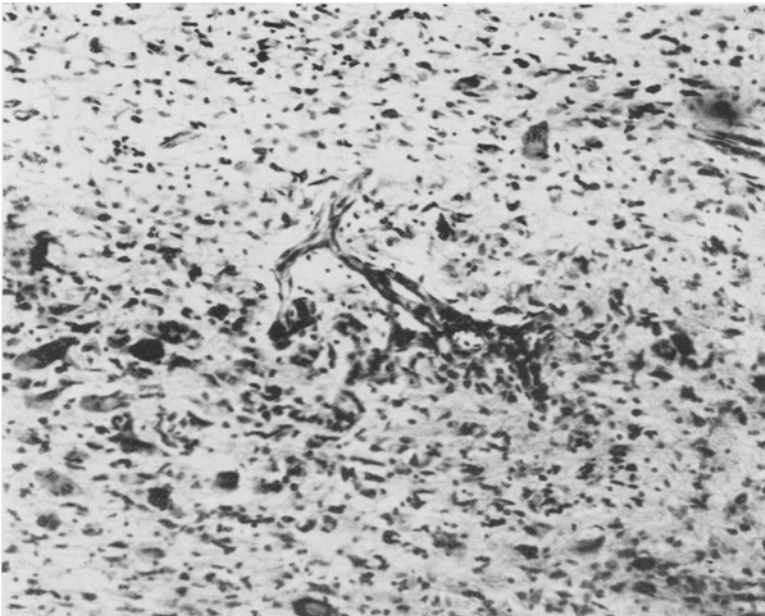


Abb. 20. Zeigt die polare, gegen die Geschwulst zu gerichtete Sprossung aus einem kleinen Gefäß. Geschwulst im Bilde unten, Umgebung oben. Nissl-Färbung.

hier ein sehr komplexer Vorgang vorliegt, der nur konstellationspathologisch zu erfassen ist, aber bestimmt nicht durch die simple Formel „eine Ursache — eine Wirkung“. Lokale wie allgemeine Faktoren (Beschaffenheit der präexisten- ten Gefäße, des Gliagewebes als Konkurrenten der Mesenchymreaktion, der lokalen Zirkulation, der Allgemeinzustand des befallenen Organismus usw.) mögen hier mit der besonderen Geschwulstgewebswirkung ein vorläufig unentwirrbares Flecht- werk sich gegenseitig beeinflussender Faktoren bilden. Weiterhin müssen die Be- obachtungen über aggregative Gefäßneubildung *Cerlettis* bei *nichtblastomatösen* Prozessen zur Vorsicht mahnen, obwohl hier bestimmt keine „glomeruläre“

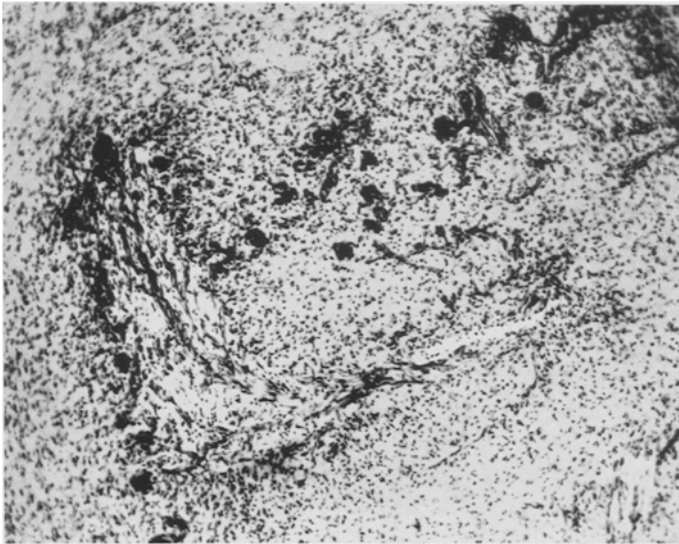


Abb. 21. Komplizierteres System von frischen Capillarknäueln im Randbezirk eines Glioms. Beachte wieder die polare Orientierung aller Knäuel nach links und oben, der Seite der Geschwulst zu. *Nissl-Färbung*.

Knäuelbildung beobachtet worden ist, und auch die intra- und perivasal ent- standenen „Gefäßpakete“ *Cerlettis* sich in manchem von unseren endothelialen und periadventitiellen Gefäßbildungen unterscheiden. Man wird sich in Anbetracht der Tatsache, daß nach *Cerletti* meines Wissens über derartige Gefäßneubildungen nichts mehr bekanntgeworden ist, selbst fragen müssen, ob nicht die „relative“, d. h. nur scheinbare, Gefäßvermehrung durch Gewebsatrophie bei seinen Befunden vielleicht eine noch größere Rolle gespielt hat, wie der Autor selbst angibt.

Eine weitere unverkennbare Tatsache ist dann die, daß sich in einem solchen, oben beschriebenen, angioplastischen „Grenzwall“ die Knäuel- bildung (örtlich!) *gegen die Geschwulst* (bzw. gegen die Nekrose) richtet, d. h. also, daß *der Gefäßstil stets von der Geschwulstumgebung her kommt und den Knäuel gegen das Blastomgewebe vorschickt*. Abb. 20 veranschau- licht dies an einem „unvollständigen“ Knäuel, und bei sämtlichen in Abb. 15 a, c, 16 und 17 dargestellten Knäueln * liegt — bei der Kleinheit

* Abb. 15 b und d stammt von *intrablastomatösen* Knäueln!

der Bildausschnitte nicht darstellbar — genau dasselbe vor: Der Knäuel liegt im Präparat stets geschwulstwärts, der Stil umgebungswärts. Umgekehrt habe ich bis jetzt noch keinen aus einer Geschwulst in die Umgebung heraussprossenden Knäuel gefunden. Besonders eindrucksvoll wird das geschilderte Verhalten an Bildern, die ein *System* von Knäueln aus einem Gefäß hervorsprossend erkennen lassen, die dann alle in derselben Richtung wachsen! So zeigt Abb. 15 c vier aus einer Capillare nebeneinander gegen das Geschwulstinnere vorsprossende Knäuel, die wie ein System von Wasserhähnen von einem gemeinsamen Rohr abzweigen. Noch großartiger, aber komplizierter gebaut erscheint die Bildung ganzer Knäuelsysteme in Abb. 21, und selbst in einem so komplizierten Gebilde ist die deutlich polare Orientierung noch sichtbar.

Diese Befunde können meines Erachtens nicht vernachlässigt werden. Sie besagen, daß die angioplastischen Sprossen im Randgebiet einer vorwachsenden Geschwulst eine regelmäßige polare Orientierung gegen die Geschwulst zeigen können, wie die angioplastischen Vorgänge um Nekrosen offenbar nekrosenwärts gerichtet sind. Ein Vorgang also, der der „Angiotaxis“ der normalen Entwicklung vergleichsweise an die Seite gestellt werden kann, und der *prinzipiell* den *Goldmannschen* Beobachtungen der geschwulstwärts verlaufenden Gefäßwucherung in seinen „Fernreaktionen“ entspricht. Mehr kann hierüber vorläufig nicht gesagt werden, will man nicht in billige, sich ja ohne weiteres aufdrängende teleologische Spekulationen verfallen. Die morphologische Methode scheint mir hier vorläufig bezüglich der *kausalen* Zusammenhänge nicht weiter helfen zu können. Daß man beim heutigen Stande der Forschung geneigt sein wird, eine „induktive“ Wirkung des Geschwulstgewebes als Ursache für diese sonderbaren Gefäßbilder anzunehmen, liegt natürlich nahe. Bündige Schlußfolgerungen in dieser Richtung aber sind wohl, wenn überhaupt, nur durch entsprechende in-vitro-Versuche zu erwarten.

Es muß auch nochmals betont werden, daß man außer den zuletzt erwähnten eigenartigen lokalen Beziehungen angioplastischer Erscheinungen *sämtliche* Formen derselben auch inmitten des Geschwulstgewebes, und fern von Nekrosen, antreffen kann, wo dann also sowieso anders aufgebaute Kausalkomplexe angenommen werden müssen. Denn Bilder, wie sie in Abb. 15 b und d dargestellt sind, beweisen eindeutig, daß hier *frische*, also inmitten der Geschwulst frisch *entstandene* Knäuelchen vorliegen, nicht etwa alte Knäuel eines Randwalles, die sekundär in die weiterwachsende Geschwulst hineingeraten sind.

Auch diese letztgenannte Möglichkeit kommt vor, und auch sie gibt noch einige interessante Gesichtspunkte. Es muß nämlich bezüglich der vorn beschriebenen Grenzwallbildung aus jugendlichen Gefäßknäueln noch die wichtige Tatsache nachgetragen werden, daß *alle Einzelknäuel eines solchen Walles etwa gleichaltrig* zu sein scheinen. Sie alle tragen einerseits die gleichen Zeichen frischer Endothelproliferation, und

andererseits fehlt ihnen allen die Ausbildung faseriger adventitieller Strukturen. Da die Knäuel keineswegs notwendigerweise auf diesem Stadium verbleiben, sondern auf späteren Stadien sehr wohl stärkere Fasermassen entwickeln können, so besagt dies mit anderen Worten, daß eine solche lange Reihe von Knäuelbildungen offensichtlich *gleichzeitig*, mit einem Male, wenn man so will also *schlagartig* auftritt. Und wenn die Geschwulst dann über diesen Gefäßknäuelwall hinauswuchert, so

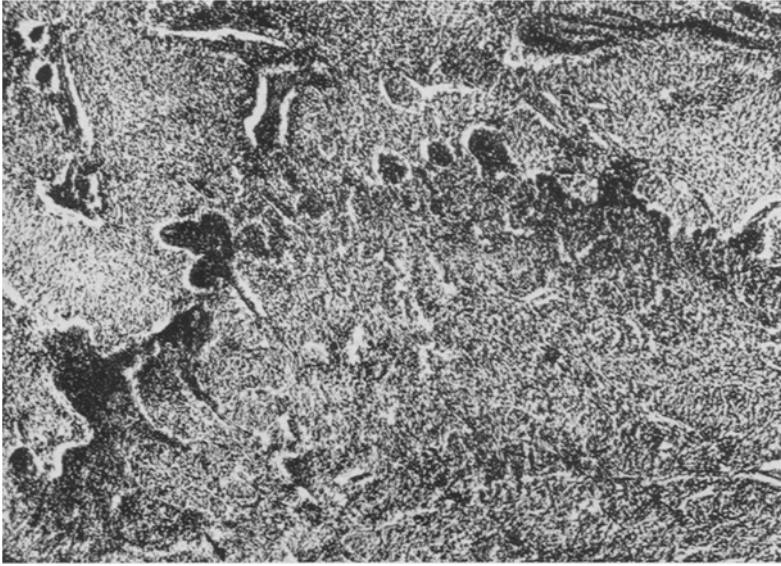


Abb. 22. Alter, sekundär in eine weiterwachsende Geschwulst hineingeratener Knäuelwall. Die Einzelknäuel sind viel bindegewebsreicher und größer als auf den vorn dargestellten Frühstadien. Beachte die Verschiedenheit der Geschwulststrukturierung diesseits und jenseits des Knäuelwalles! Celloidin, *van Gieson*-Bild.

ergibt sich ein Bild, wie es Abb. 22 darstellt: Man findet *in* der Geschwulst jetzt einen solchen Wall, dessen Knäuel wesentlich kompakter, größer und bindegewebsreicher sind, damit ihr höheres Alter deutlich verratend, deren Gesamtanordnung aber in allen Einzelheiten dem vorn (aus einer anderen Geschwulst!) abgebildeten jungen, frisch aufgeschossenen Wall entspricht. Ein solcher *sekundär* in das Blastom einbezogener Wall imponiert dann nicht nur an sich wie ein „Jahresring“ in einem weiterwachsenden Baumstamm, sondern man erkennt darüber hinaus in dem in Abb. 22 dargestellten Falle noch eine deutliche Verschiedenheit der Geschwulststruktur diesseits und jenseits dieses Gefäßknäuelwalles: Vielleicht ein weiterer Hinweis, daß das Aufschießen einer solchen „Gefäßschranke“ um eine Geschwulst mit tiefgreifenden biologischen Änderungen ihres Wachstums und Gestaltungsvermögens zusammenhängt, daß es

eine wichtige Etappe im Entwicklungsgange der Geschwulst markiert. Diese Auffassung der Knäuelwälle als „eruptiver“ Erscheinungen macht auch besser verständlich, warum man in einer Geschwulst einen solchen Wall im Innern, bei einer anderen nur gerade im Grenzbezirk, bei einer dritten hier wie dort findet.

Nun bleiben die Knäuel aber keineswegs immer als vom Geschwulstgewebe klar geschiedene Mesenchymkomplexe in diesem liegen. Was geschieht, wenn sie mit in den Geschwulstprozeß einbezogen werden?

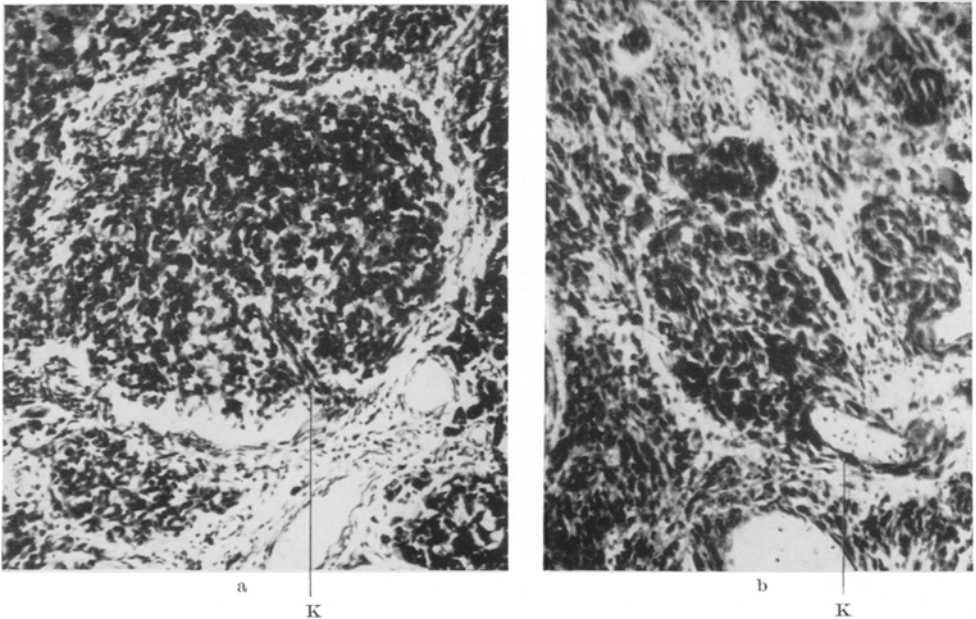


Abb. 23. In Geschwulstknoten umgewandelte Capillarknäuel (knotige Geschwulststrukturen). Bei K der Capillarstiel des Knäuels, in Abb. 23a sehr schmal, in Abb. 23b erweitert, strotzend blutgefüllt. Nissl-Bilder.

Es ergeben sich hier eigentümliche und für die Gestaltung der Geschwulststruktur so wichtige und charakteristische Bilder, daß sie unbedingt eingehend besprochen werden müssen. Dies um so mehr, als sie im Schrifttum bereits in meines Erachtens irrtümlicher Weise gedeutet worden sind *. Das Endergebnis des hier zu behandelnden Vorganges ist nämlich die *Entwicklung als scharf umschrieben imponierender, knotiger, dabei eigen-*

* *Hortega* ⁸ bildet in Abb. 40 seines Gliomwerkes Formationen als „aspectos nodulares“ infolge „Invasion der Gefäßadventitia durch Geschwulstzellen“ ab, die völlig den hier zu besprechenden blastomatösen Knäelumwandlungen entsprechen. *Chiovendas* ⁵ Abb. 145 stellt dasselbe als „Geschwulstwachstum im Virchow-Robinschen Raum“ dar.

artig gegliederter und vascularisierter Geschwulstgewebseinheiten inmitten der Geschwulst.

Die Abb. 23—25 veranschaulichen diese sehr eigenartige, charakteristische Geschwulststrukturierung, die kurz am einfachsten als ein *grobknotiger* Aufbau des Geschwulstgewebes zu kennzeichnen ist. Es fallen aber beim Studium derartiger Schnitte sofort zwei weitere Punkte auf: Einmal, daß diese Formationen nur an *vereinzelten Stellen* in den betreffenden Geschwülsten auftreten, und zweitens, daß sie hier dann

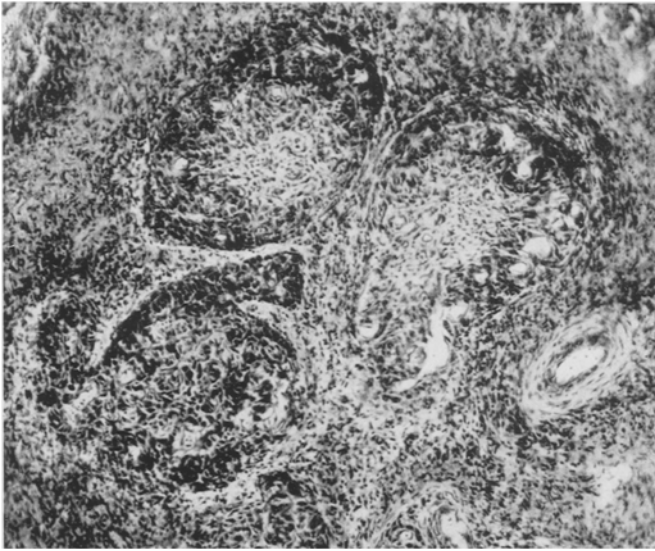


Abb. 24. Mehrere Capillarknäuel in verschieden weit fortgeschrittener Umwandlung in Geschwulstknoten. Auch hier die ursprünglichen Capillarstiele der Knäuel teilweise gut erkennbar. *Nissl*-Bild.

gewöhnlich *nicht vereinzelt*, sondern *gehäuft* (Abb. 24), ja oft noch deutlich erkennbar in Reihen (Abb. 25) angeordnet sind. Eine weitere Eigentümlichkeit ist die auffallend scharfe Begrenzung gegen das umgebende Geschwulstgewebe. Weiterhin sieht man verhältnismäßig nicht selten, daß ein solcher ganzer Geschwulstgewebeknäuel einen *Gefäßstil* besitzt, sei es ein weit offenes, blutgefülltes Gefäßchen (Abb. 23 b), sei es ein feinsten Capillarstil, wie ihn Abb. 23 a darbietet (vgl. auch Abb. 24!). Schon dies erregt den Verdacht, daß diese Bildungen genetisch etwas mit den erstbeschriebenen, *geschwulstzellfreien* Gefäßknäueln (sei es vom glomerulären, sei es vom adventitiellen Typ) zu tun haben, trotz der gelegentlich mächtigen Größendifferenz bis etwa zum 10fachen des Durchmesser. Bei genauerer Untersuchung daraufhin läßt sich nun nachweisen, daß tatsächlich diese Knoten gewaltige knäuelige Capillarmassen

enthalten, zwischen deren Kanalsystem in Masse Geschwulstzellen liegen, die sich durch Zeichen ganz besonders intensiver Proliferation auszeichnen: Man findet in diesen Knäueln dann gewöhnlich mehr Mitosen und größere, saftigere, plasmareichere, im ganzen polymorphere Zellformen als in der „extraglomerulären“ Geschwulstumgebung. Je reicher an Geschwulstzellen ein solcher Gefäßknoten ist, um so schwieriger gelingt

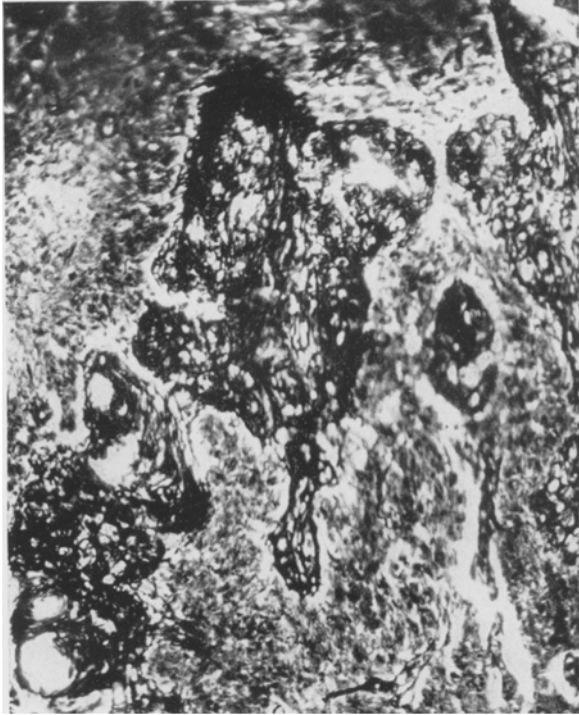


Abb. 25. Zeigt derartige in Geschwulstknoten umgewandelte Capillarknäuel im Silberbild: Man erkennt den außerordentlichen Capillarreichtum, ferner noch die reihenförmige Knäuelanordnung. Achucarrobild.

naturgemäß der Nachweis des Capillarstromas (Abb. 23 a); je weniger dieses noch von Geschwulstzellen überdeckt ist (Abb. 24!), um so klarer wird die Entstehung des Ganzen erkennbar. Gerade diese Bildungen, die erst unvollständig von blastomatösen Elementen durchsetzt sind, stützen die Auffassung, daß hier Spätformen der kleinen, ursprünglich geschwulstzellfreien „Glomeruli“ vorliegen. Sie wird vollends außer Zweifel gestellt durch van Gieson- und Silberdarstellungen der Mesenchymstrukturen eines solchen Knotens (Abb. 25). Es handelt sich tatsächlich — und dies erklärt auch die scharfe Begrenzung gegen das umgebende Geschwulstgewebe — um mächtige Mesenchymknäuel, d. h.

Capillarknäuel mit starker Entwicklung bindegewebiger Fasersubstanzen, zwischen denen Geschwulstzellen eingelagert sind. Da die in Rede stehenden Gliomformen nach meinen Untersuchungen außerhalb der Knäuel gerade *kein* mesenchymales Stroma besitzen, ist diese Feststellung allein schon ausschlaggebend.

Die formalgenetische Auffassung dieses Vorganges scheint zunächst einfach. Daß die stärkere Bindegewebsentwicklung in solchen glomerulären Knäueln eine Frage der Zeit ist, und daß sie weiter durch die mächtige intercapilläre Geschwulstzellwucherung eine starke Anregung erfahren kann, bedarf keiner längeren Erörterung. Daß der manchmal allerdings zunächst frappierende Größenunterschied zwischen geschwulstzellfreien Primitivknäueln und blastomatösen Knoten gleichfalls auf die Massenzunahme durch Bindegewebsentwicklung und Geschwulstzellproliferation zurückgeführt werden kann, liegt ebenfalls auf der Hand. Man findet gelegentlich unmittelbar nebeneinander kleinste Primitivknäuel, schon etwas größere mit einwandfrei erkennbaren Geschwulstzeleinlagerungen, und so immer größer und geschwulstzellreicher werdende Knoten. Abb. 24 gibt von der Progressivität des Vorganges in den drei nebeneinander liegenden Knoten schon einen gewissen Eindruck. Es kann hinzugefügt werden, daß ich derartige knotige Geschwulststrukturen bisher niemals in einem Gliom gesehen habe, das nicht irgendwo auch Primitivknäuel gezeigt hätte. Umgekehrt aber zeigt keineswegs etwa jedes Gliom mit Primitivknäueln auch (bereits ?) derartige knotige Geschwulststrukturen.

Was bedeutet das Ganze? Wir haben vorn gesehen, daß das Aufschließen der Gefäßknäuel in einer oder um eine Geschwulst herum einen eigenartigen reaktiven Vorgang kennzeichnet, der mit besonderen momentanen Lebensäußerungen der Geschwulst, bzw. mit Änderungen in den Beziehungen zwischen ihr und dem umgebenden Gewebe, zusammenzuhängen scheint. Hier nun stellt sich heraus, daß diese Gefäßformationen späterhin nicht nur der Bildung von Stromagewebe dienen können, sondern außerdem auch in Zentren eines umschriebenen (und offenbar gesteigerten) Geschwulstwachstums übergeführt werden können. Sie zeigen in diesem Falle also eine besonders gesteigerte Lebensäußerung der Geschwulst, oder richtiger umschriebener Geschwulstteile, an*.

Über die kausalen Zusammenhänge soll dabei auch hier wieder — als grundsätzlich der morphologischen Methode unzugänglich — nicht gestritten werden. Natürlich könnte man herkömmlicherweise zur Erklärung sagen, daß die Geschwulstzellen in einem solchen Glomerulus

* Daß im allgemeinen Stromreaktionen in und um eine Geschwulst nicht ohne weiteres als biologisch „gegen“ die Geschwulst gerichtet betrachtet werden können, sondern daß im Gegenteil die Stromabildung *für* die Lebensfähigkeit der Geschwulst entscheidend wichtig ist, betont *Goldmann* mit Nachdruck. Siehe aber gegenteilige Angaben bei *Fischer-Wasels* S. 1721!

maximal günstige Ernährungsbedingungen vorfinden, was ihre offensichtlich lokal gesteigerte Wachstumstendenz verständlich machen könnte. Es könnten aber auch ganz andere Zusammenhänge vorliegen. Die Unmöglichkeit einer kausalen Klarstellung wird im vorliegenden Falle noch erhöht durch die Tatsache, daß eine *formalgenetische* Frage nicht klar beantwortet ist: Nämlich die, *wie* aus dem zunächst offenbar geschwulstzellfreien Capillarknoten ein Geschwulstzellknoten wird. Auch hier kann man sich herkömmlicherweise leicht damit helfen, daß die Geschwulstzellen eben in den Glomerulus „einwandern“. Ich habe das aber nicht nachweisen können.

Die Sachlage ist folgende: An der Freiheit der *primitiven* Gefäßknäuelchen von Geschwulstzellen * ist meines Erachtens kaum ein Zweifel möglich, wie ich nach immer wiederholtem ergebnislosem Suchen bekräftigen kann. Ist der Knäuel aber bereits einwandfrei geschwulstzellhaltig, so bleibt ja stets gerade seine allseitig scharfe *Begrenzung* gegen die umgebende Geschwulst charakteristisch; nur der Gefäß„stil“ der Knoten ragt verfließend in die Geschwulstumgebung hinein. Gerade in diesem habe ich aber keine in den Knoten hineinwandernden Geschwulstzellen auffinden können auf einem Stadium, wo der Knoten im Inneren noch selbst wenig blastomatöse Elemente zeigte. Daß sich in einem völlig blastomatös durchsetzten Knoten dann gelegentlich (nicht einmal immer!) auch der Stil von Geschwulstzellen durchsetzt findet (Abb. 24), besagt natürlich nichts für unsere Frage. Das einzige, was man als „Anfangsstadium“ sieht, ist eben das Auftreten einer einwandfrei blastomatösen Zelle mitten im Knäuel.

Ich beschränke mich an dieser Stelle auf die Tatsachenfeststellung und vermeide jeden verfrühten Kommentar. Was hier interessiert, ist lediglich die *Tatsache* der *Überführung ursprünglich geschwulstzellfreier glomerulärer Gefäßknäuelchen in knotige Zentren des Geschwulstwachstums*. Das „Wie“ und „Warum“ des Vorganges muß zunächst beiseite bleiben.

Ich wende mich endlich der Frage zu, ob und wie weit die beschriebenen angioplastischen Wirkungen etwa ein *Charakteristikum* einer auch sonst (also nach Wachstumsweise, Strukturen, Zellgestalt usw.) morphologisch einheitlich erscheinenden Gliomform sind, oder ob sie bei sehr verschieden strukturierten Geschwülsten beobachtet werden können. Oder, um die Fragestellung noch schärfer zu formulieren: Ob die Fähigkeit zur Entwicklung angioplastischer Wirkungen so starr an eine morphologisch eindeutig charakterisierte Gliomgruppe gebunden erscheint, daß der Befund von Gefäßknäueln z. B. ohne weiteres diagnostische Rückschlüsse auf die Art der Geschwulst im ganzen erlaubt derart, daß ich den Titel meiner

* Naturgemäß liegt hier noch eine unüberwindliche prinzipielle Schwierigkeit insofern vor, als eben einer Zelle an sich nicht sicher anzusehen ist, ob sie schon blastomatös ist oder nicht. Wenn ich umgekehrt von einer „sicher“ blastomatösen Zelle in einem solchen Knäuel spreche, so ist damit nur eine an ihrer hochgradigen „Atypie“ als geschwulstmäßig verändert erkennbare Zelle gemeint. Das aber kann ich sicher sagen, daß die in den Frühstadien an den Knäueln als mesenchymal-endothelial aufgefaßten Elemente sich stets weitgehend von den Zellen des umgebenden Geschwulstgewebes unterscheiden.

Arbeit aus „angioplastische Gliome“ in „das angioplastische Gliom“ umändern könnte.

Die Frage kann rein formell mit nein, ihrem tieferen Sinne nach aber nicht in einem Satze beantwortet werden, denn sie führt uns mitten hinein in den Wirrwarr der ganzen Gliom- und Geschwulstproblematik. Eine wirklich sinngemäße Stellungnahme dazu setzt also eine klare Einstellung zu zahlreichen grundsätzlichen Fragen der ganzen Gliomlehre voraus. Ich beschränke mich hier auf Folgendes:

Eine Angabe, daß die betreffende Eigenschaft etwa einer ihrer Zellform und ihrem Gewebscharakter nach einheitlichen Gliomform eigen sei, ist schon deshalb a priori unmöglich, weil entgegen der allgemein aufrecht erhaltenen Fiktion derartig in ihren verschiedenen Teilen einheitlich gebaute Gliome nicht die Regel, sondern die Ausnahmen bilden. Die Zell- und Gewebsverschiedenheiten in ein und derselben Geschwulst sind sehr oft ungeheuer groß, was damit zusammenhängt, daß eine Geschwulst eben kein Zellhaufen ist, sondern ein sich kompliziert aufbauender Organismus in vollster Entwicklung, dessen einzelne Teile eine sehr ungleichartige Entwicklung einschlagen können. Ich werde diese bisher auffallend wenig beachteten Dinge in einer späteren Arbeit eingehender behandeln.

Die Fälle, in denen ich die *großartigste* und *ausgebreitetste* Gefäßknäuelbildung sah, wiesen unverkennbar gemeinsame Züge auf — gemeinsam im Sinne der von mir als für die Gliederung der Gliomgruppen als wesentlich betrachteten Wachstumsmerkmale, nicht aber im Sinne cytologischer Einteilungen. Danach kann ich mit Sicherheit sagen, daß *zwei verschiedenartige* (d. h. also verschiedenen Wachstums- und Ausbreitungsarten folgende) *Gliomformen* eine *ganz besondere angioplastische Tendenz* zeigen. Diese Merkmale lassen sich für die *eine* Form wie folgt formulieren:

Es handelt sich um meist sehr große Geschwülste von sehr buntem Aussehen (also „Gliosarkome“ der klassischen Literatur) und makroskopisch ziemlich gut erkennbarer Begrenzung. Es lagen in meinen Fällen stets Geschwülste des Großhirnhemisphärenmarkes vor, die ausgesprochen *fortsatzartig*, also nicht kugelig, wachsen, und besonders in das Mark der Gyri hinein fingerartig vorkriechen. Sie zeigen dabei stets eine sehr ausgesprochene Tendenz zur Respektierung der Rinde, in die sie erst nach langem Zögern einbrechen; eine bevorzugte Ausbreitung in den U-Fasern erfolgt nicht. Der Rindeneinbruch vollzieht sich meist unter gleichzeitiger Durchwachsung von innen und von außen her: Letzteres in der Form, daß sich ein ausgesprochenes Oberflächenwachstum * entwickelt, das einen örtlichen Zusammenhang mit den von der

* Das bisher im Schrifttum kaum beachtete sehr eigenartige Phänomen des Oberflächenwachstums, das bei Gliomen verschiedener Struktur und Gewebsreife nach meinen Untersuchungen eine gewaltige Rolle spielt, wird in einer späteren Mitteilung eingehend zu besprechen sein.

Tiefe her vorwachsenden Geschwulstteilen nicht erkennen läßt. Es besteht eine starke Tendenz zum Einbruch in die und Weiterwachsen in den Meningen. Selbst Einbruch in größere Meningealgefäße ist zu beobachten. Ein weiteres eigenartiges Charakteristikum ist die Ausbildung astrocytärer, zunächst ihrer Morphologie nach als rein reaktiv imponierender Nester, sehr oft um zentrale proliferierende Gefäße („gliovasculäre Einheiten“), die dann in einwandfrei blastomatöse Zellinseln übergeführt werden, die später konfluieren. So ist das Auftreten ziemlich charakteristisch gestalteter Riesenzellen (großer Protoplasma-leib mit meist multiplen, peripher angeordneten Kernen, an *Langhanssche* Riesenzellen erinnernd!) inmitten noch typischer Felder „gemästeter“ Gliazellen ein für diese Geschwulstform charakteristisches Bild. Der Zellreichtum der Geschwülste ist gewaltig, wobei es sich gewöhnlich um kleine, sehr chromatinreiche, plasmaarme Kernelemente handelt, zwischen denen in ziemlich regelmäßigen Abständen Riesenzellen der oben beschriebenen Art oder auch hyperchromatische Rieskerne zu finden sind (Atypien aller Art kommen dabei natürlich reichlich vor). Ein weiteres Charakteristikum vieler dieser Geschwülste ist dann endlich eben das Auftreten jener angioplastischen Bildungen in all ihrem Formenreichtum und ihren Entwicklungsmöglichkeiten, die den Gegenstand dieser Arbeit bildeten. Daß bindegewebige Vernarbungsprozesse in diesen meist sehr gliafaserarmen Tumoren eine große Rolle spielen, bedarf keiner längeren Ausführung. Das Innere der Geschwulst ist regelmäßig eingenommen von sehr ausgedehnten Nekrosen, selten sind größere Blutungen.

Eine zweite Geschwulstgruppe, die *besonders* hervortretende angioplastische Tendenzen erkennen läßt, ist folgendermaßen zu charakterisieren: Es sind meist nicht allzu große (pflaumen- bis hühnereigroße) Gewächse des Großhirnmarkes oder der Stammganglien, mit makroskopisch scharfer Begrenzung und von meist ausgesprochen kugeligem Form. Von fortsatzartigem Wachstum kann im Gegensatz zur vorigen Form gerade *keine* Rede sein. Histologisch fehlen die eigenartigen Vermischungen blastomatöser und reaktiver Formen, die für die völlig unscharf verfließende Grenzzone der vorigen Form so charakteristisch erscheinen, es fehlt demzufolge gleichfalls die Ausbreitung in Form konfluierender Nester. Die Grenze zwischen Geschwulst und Umgebung erscheint bei schwacher Vergrößerung oft so scharf, daß man zunächst an ein verdrängendes Wachstum glauben möchte. Genaueres Zusehen aber lehrt, daß auch hier einwandfrei „infiltrierendes“ Wachstum vorliegt. Je ausgesprochener sich dieses in einer Geschwulst dieser Art entwickelt, um so ausgesprochener scheint auch die angioplastische Randwallbildung zu werden. Die Hirnrinde wird auch hier außerordentlich lange respektiert, derart, daß Windungstäler die Außenkontur der Geschwulst direkt einbuchten — eine bei dem sonst kugeligen Umriß des

Tumors sehr auffallende Erscheinung. Oberflächenwachstum konnte ich in meinen Fällen bisher *nicht* beobachten. Betreffs der Geschwulstgewebsstruktur ist eine mehr oder weniger deutliche Tendenz zur Ausbildung „neurinomähnlicher“ Strukturen (die bei genauerer Untersuchung allerdings ganz anders als bei Neurinomen zustande kommen!) oft unverkennbar, durch reihenförmige Anordnung der vorwiegend länglichen, sehr regelmäßig angeordneten Kerne. *Riesenzellen und Riesenkerne fehlen*. Nekrosen, seltener Blutungen, vorhanden, und zwar gelegentlich in *sehr* großer Ausdehnung. Die angioplastische Wirkung zeigt sich besonders in Form glomerulärer Knäuelreihen im Randgebiet. Umwandlung derartiger Gefäßknäuel in Geschwulstknoten habe ich bei dieser Form im Gegensatz zur vorigen bisher nicht beobachtet.

Eine besondere *Lage* ist weder für die eine noch die andere Form charakteristisch. Geschwülste der ersten Form habe ich frontal, zentral, temporal beobachtet, solche der zweiten sowohl temporal wie in den Stammganglien. Es ist also für diese Fälle — ebenso wie auch sonst nach meinen Erfahrungen — *nicht* richtig, daß Geschwülste übereinstimmender Lokalisation auch übereinstimmenden Aufbau zeigen (von Sonderfällen wie Medulloblastomen, Pinealoblastomen usw. natürlich abgesehen).

Man findet nun — das sei nachdrücklich hervorgehoben — in jeder der beiden eben skizzierten Geschwulstgruppen auch Fälle *ohne* angioplastische Erscheinungen im hier gebrauchten engeren Sinne. Das ist nicht überraschend, sondern muß im Gegenteil geradezu erwartet werden, wenn die vorn entwickelten Auffassungen über die biologische Bedeutung dieser Erscheinung im Leben der Geschwulst richtig sind. Man hat für die Gehirngeschwülste allzusehr die für andere Krankheitsprozesse gerade in der Neurohistologie so sorgfältig entwickelte Gewohnheit vergessen, in einem histologischen Schnitt nur ein durch den Tod künstlich geschaffenes Zustandsbild, einen Momentausschnitt aus einem lebendigen *Ablauf*, zu sehen. Daß auch eine Gehirngeschwulst ein in ihrem Aufbau sehr veränderliches Gebilde sein kann, hat man erst neuerdings an Hand nacheinander bioptisch und autoptisch untersuchter Fälle wieder „entdeckt“. Diese Feststellung wird aber charakteristischerweise von den Autoren gern dahin mißverstanden, daß sie diesen Formwechsel der Geschwulst jeweils als etwas ganz Besonderes und etwa gar durch die Operation Veranlaßtes ansehen. Als ob nicht tausenderlei andere Momente ebensogut für diese Zustandsänderung verantwortlich sein könnten, die naturgemäß aus rein *technischen* Gründen gerade nur in den operierten Fällen eindringlich zu Gesicht gebracht werden kann. In allen anderen muß sie sich naturgemäß unserer Kenntnis entziehen — wir sehen bei *einmaliger* Untersuchung eines Glioms eben nur einen scharf umgrenzten Ausschnitt seines Lebenslaufes vor uns; trotzdem ist auch seine Struktur etwas im *Werden* Begriffenes, nichts als unverändert geschaffen

Beharrendes. Das beweisen die keineswegs selten anzutreffenden Fälle, in denen verschiedene Gebiete ein und derselben Geschwulst in tiefgreifender Änderung ihrer Struktur, ihrer Wachstumsweise usw. begriffen sind. Im eben genannten Sinne sind natürlich auch die oben umrissenen beiden Gruppen zu verstehen.

Diese allgemeinere Abschweifung soll nur klarmachen, daß ich mir die Bewertung „angioplastischer“ Tendenzen ebenso wie aller anderen Wachstumseigentümlichkeiten in einem Gliom völlig *elastisch* vorstelle. Ich habe nach meinen Untersuchungen die Überzeugung gewonnen, daß die einzelnen Gliomformen zu einem großen Teil absolut nichts Starres, Fixiertes darstellen, sondern durchaus *fließend* auseinander hervorgehen können, und tatsächlich in zeitlicher Entwicklung auseinander hervorgehen. In diesem Sinne scheint mir auch die angioplastische Wirkung eines Glioms eine im Laufe seiner Entwicklung erworbene bzw. erwerb-bare Eigenschaft zu sein. Ich habe gewisse Anhaltspunkte dafür, daß sich gerade auch im Auftreten angioplastischer Erscheinungen (im hier gebrauchten, engeren Sinne) eine zunehmende Eigenvitalität der Geschwulst, wenn man so will, ein „Bösartigwerden“, kundgeben kann, soweit es sich z. B. um Geschwülste handelt, die aus der astroblastischen Reihe hervorgehen. Wieweit das als gesetzmäßig betrachtet werden, und ob demgemäß etwa praktische Folgerungen an Punktions- und Operationsmaterial daraus gezogen werden können, ist eine Frage der Zukunft. Ich führe diesen Gesichtspunkt nur deshalb vorausgreifend hier an, um zu veranschaulichen, wie ich mir die unstarre Bewertung derartiger Merkmale vorstelle. Und ich erinnere für die angioplastischen Erscheinungen noch einmal ausdrücklich an die vorn erwähnte *nachweislich* große Rolle *auslösender* Einflüsse, wie Nekrosennähe usw. Nur so ist es zu verstehen, daß man gelegentlich in sonst erfahrungsgemäß völlig gefäßknäuelfreien Gliomformen an einer einzigen Stelle, eben um eine Nekrose oder Cyste herum, angioplastische Prozesse sehen kann, die feinhistologisch völlig denen gleichen, die man ausgedehnt und in großartiger Ausbildung gewöhnlich in den oben beschriebenen zwei Gliomgruppen antrifft. Ich habe so lokal begrenzte Knäuelbildungen unter anderem in einem Tumor der Medulloblastomreihe (um eine Cyste), in einem in „Dedifferenzierung“ begriffenen Astroblastom (um Nekrosen), in einem Oligodendrogliom (um eine Cyste) usw. aufgefunden.

Fasse ich das Gesagte zusammen, so kann also niemals von „dem“ angioblastischen Gliom die Rede sein, sondern nur von angioplastischen Wirkungen verschiedener Gliomformen. Dabei ist schon jetzt deutlich, daß *manche Gliomformen nur ganz ausnahmsweise und unter Mitwirkung besonderer auslösender Momente lokal begrenzte angioplastische Wirkungen entfalten* (z. B. Oligodendrogliome, Medulloblastome, astrocytomatöse Gewächse), während *andere Gruppen ziemlich regelmäßig und in größter Ausdehnung angioplastisch wirken*. Es kommen endlich Fälle zur Beob-

achtung, wo frische angioplastische Wucherungen in einer Geschwulst dann auftreten, wenn auch andere Zeichen einer zunehmenden Eigen vitalität bemerkbar sind (stark aggressives Wachstum, starke örtliche Struktur differenzen, fortschreitende Zellverwilderung). Wieweit in derartigen Fällen das Auftreten angioplastischer Tendenzen an sich schon besondere Rückschlüsse auf eine Änderung im biologischen Verhalten einer Geschwulst zuläßt, wird erst in Zukunft durch sorgfältige Auswertung entsprechend klinisch, biotisch und autotisch untersuchter Fälle zu klären sein.

Was das klinische Verhalten der beiden hier besprochenen *Hauptformen* angioplastischer Gliome betrifft, so spricht es, soweit ich bisher sehe, tatsächlich für ein sehr „bösesartiges“ Verhalten. Von den 8 Fällen der beiden Gruppen standen mir nur 4mal klinische Daten zur Verfügung: Hier waren die ersten subjektiven Beschwerden niemals früher als 5 Monate vor dem Tode aufgetreten, in einem Falle sogar nur 7 Wochen vor dem Tode. Doch können daraus naturgemäß noch keine Schlüsse gezogen werden; erst eingehende klinisch-anatomische Zusammenarbeit auf Basis der hier versuchten neuen Betrachtungsweise wird eine Entscheidung bringen können.

Zusammenfassung.

1. Die in gewissen Gliomen nicht selten zu beobachtenden Gefäßpaketbildungen werden einer eingehenden Beschreibung unterzogen. Es handelt sich um formalgenetisch verschiedenartig zustande kommende und demzufolge auch ihrer Morphologie nach verschiedene Gebilde. Entweder liegt eine in der Gefäßkontinuität auftretende gewaltige Capillarisation der intimalen oder adventitiellen Lagen vor (gewöhnlich in größeren Gefäßen, nicht in Capillaren) oder aber eine Entwicklung richtiger, eng umschriebener, weitgehend „glomerulusartiger“ Capillarknäuel.

2. In jedem Falle handelt es sich nicht um ruhende Zustände, sondern um in voller Entwicklung begriffene Gefäßbildungsprozesse in allen ihren Stadien.

3. Besonders die Form der echten „glomerulären“ Capillarknäuel tritt häufig als ein aus zahlreichen Einzelknäueln gebildeter Wall auf, mit Vorliebe in der Grenzzone einer Geschwulst. Für diese Wälle ist charakteristisch: Ausgesprochene Gleichaltrigkeit aller ihrer Einzelknäuel und ausgesprochen polare Orientierung in dem Sinne, daß die Knäuel gegen die Geschwulst hin sprossen.

4. Das eigenartige, auch an älteren, in die weiterwachsende Geschwulst hineingeratenen Knäuelwällen zu beobachtende Phänomen der Gleichaltrigkeit aller ihrer Einzelelemente weist auf eine schlagartig gleichzeitige, eruptive Entstehungsart hin. In der gleichen Richtung spricht

die formale Genese des Einzelknäuels durch gewaltige Proliferation einer scharf umschriebenen Capillarstrecke, die sich durch das offenbar rapide Längenwachstum zum Knäuel formt.

5. Die spätere Entwicklung kann zu sehr verschiedenartigen Umbildungen führen, die im einzelnen beschrieben werden. Die Gefäßpakete bzw. Knäuel bleiben entweder auch späterhin von Geschwulstzellen frei, oder sie werden in den blastomatösen Prozeß miteinbezogen. Im ersten Falle können unter anderem große, hochgradig vascularisierte Bindegewebfelder das Endergebnis sein. Im zweiten kommt es durch Umwandlung der Capillarknäuel in von Geschwulstzellen durchsetzte, größer und größer werdende Knoten zur Ausbildung grobknotiger Geschwulststrukturen. Diese sind, ebenso wie die Knäuelwälle, nicht über die ganze Geschwulst verbreitet, sondern gewöhnlich nur in umschriebenen Geschwulstbezirken anzutreffen.

6. Die beschriebenen angioplastischen Bildungen sind nicht ein charakteristischer (oder gar integrierender) Bestandteil irgendeiner morphologisch einheitlichen Gliomgruppe. Immerhin ist unverkennbar, daß sie besonders häufig und großartig in zwei nach Wachstum, Ausbreitung und Strukturbildung verschiedenartig zu charakterisierenden Gruppen von Gliomen des Großhirnmarkes vorkommen; sie kommen daneben aber ausnahmsweise auch in ganz andersartigen Geschwülsten vor, dann meist unter dem auslösenden Einfluß von Nekrosen- oder Cystennähe, also nur in eng lokaler Umgrenzung.

7. Die Bedeutung der angioplastischen Erscheinungen liegt auf biologischem Gebiet. Vieles spricht dafür, daß schon die kausal vorläufig völlig ungeklärte Tatsache ihres Auftretens in einer Geschwulst ein wichtiges Ereignis im Ablauf des blastomatösen Prozesses markiert. Daß sie, einmal aufgetreten, weiterhin eine wichtige Rolle in der Gestaltung des Geschwulstbildes (dem fixierten Ausdruck des *Wachstumsvorganges*) spielen, ist sicher. Sie bilden demzufolge ein für die Auffassung eines Glioms wichtiges Merkmal.

Schrifttum.

- ¹ *Bailey*: Arch. Surg. 18 (1929). — ² *Bielschowsky*: J. Psychol. u. Neur. 7 (1906).
³ *Borst*: Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1902. — ⁴ *Cerletti*: Histol. Arb. Großhirnrinde 4 (1911). — ⁵ *Chiovenda*: I gliomi dell'encefalo. Bologna 1933.
⁶ *Gruber*: Virchows Arch. 275 (1930). — ⁷ *Henschen*: Verh. dtsch. path. Ges. 1934.
⁸ *Hortega*: Arch. españ. Oncol. 2 (1932). — ⁹ *Jäger*: Virchows Arch. 284 (1932). —
¹⁰ *Ostertag*: Verh. dtsch. path. Ges. 1934. — ¹¹ *Rössle*: Wachstum der Zellen und Organe, Hypertrophie und Atrophie. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 14/1. 1926. — ¹² *Roussy et Oberling*: Atlas du cancer. Paris 1931. — ¹³ *Schaltenbrand u. Bailey*: J. Psychol. u. Neur. 35 (1928). — ¹⁴ *Scherer*: Virchows Arch. 291 (1933). — ¹⁵ *Usawa*: Arb. neur. Inst. Wien 31 (1929).