

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg
(Direktor: Prof. Dr. H.-W. ALTMANN)

Über das Cytocentrum in Gliomen und gemästeten Gliazellen

Von
G. PALME

Mit 4 Textabbildungen in 27 Einzeldarstellungen

(Eingegangen am 17. Januar 1961)

Vor kurzem hat ALTMANN² am Beispiel eines der seltenen, ungewöhnlich großzelligen Tumoren des Zentralnervensystems, die ZÜLCH^{36, 37} als monstrecelluläre Sarkome gekennzeichnet hat, sehr vielgestaltige Veränderungen des cellulären Zentralapparates beschrieben und sich um ihre Deutung bemüht. Die Untersuchungen, die auch die Ergebnisse eigener¹ und fremder Beobachtungen an anderen Riesenzellen heranziehen, gipfeln in der Feststellung, daß pluricorporusculäre Cytocentren in viel- oder großkernigen Zellen häufig sind, daß die Centriolen in solchen Fällen von sehr verschiedener Größe sein können und daß die Entwicklung pericentriolarer Differenzierungen wie Centrosom und Centrosphäre den morphologischen Ausdruck einer funktionellen Entfaltung des Zentralapparates darstellen, der ein Teilungsbestreben der betreffenden Zelle anzeigt. Es war unsere Aufgabe, zu überprüfen, ob sich entsprechende Veränderungen auch in den Riesenzellen anderer Hirntumoren nachweisen ließen. Ein positives Resultat war schon deshalb zu erwarten, weil im Schrifttum wenigstens eine positive Angabe vorliegt. Vor vielen Jahren hat nämlich LÉWY²⁴, ein Schüler BENDAS (vgl. ³), an vier Hirngewächsen Centriolenvermehrungen beschrieben, sei es, daß die kleinen Stäbchen rosettenförmig angeordnet waren und somit ein einheitliches pluricorporusculäres Cytocentrum im Sinne HEIDENHAINS¹⁷ bildeten, sei es, daß sie einzeln oder zu Paaren über den großen Zelleib verstreut waren.

Zugleich haben wir in den Kreis der Untersuchungen noch die vergrößerten, oft mehrkernigen „gemästeten“ (NISSL²⁷) Gliazellen einbezogen, die man am Rande schnell wachsender Tumoren ebenso wie in der Umgebung vasculärer Erweichungsherde anzutreffen pflegt. Denn da die an Tumorzellen vorkommenden Centriolenvermehrungen oder -vergrößerungen nichts Geschwulstspezifisches darstellen, sondern nur etwa mit der Riesenzellbildung als solcher zu tun haben, war zu vermuten, daß auch hier, eine echte Hypertrophie des Zell- und Kernmaterials vorausgesetzt, qualitativ gleichartige, wenn auch quantitativ geringere Veränderungen auftreten. Das Schrifttum enthält allerdings auch hier nur einen einzigen Hinweis. SCHOLZ^{29, 30} hat nämlich an binucleären Formen zwei weit voneinander entfernte, jeweils von einem hellen Hof umgebene Centriolen gesehen und diese Verdoppelung von Kern und Centrosom als Vorstufe einer späteren amitotischen Zelldurchschnürung gewertet.

Untersuchungsgut

Unsere Untersuchungen an Tumorzellen beziehen sich auf 24 Hirngewächse, die aus einem sehr viel größeren Material als geeignet ausgewählt worden sind*. Es handelt sich dabei um 13 Glioblastome, 7 protoplasmatische Astrocytome und 4 Oligodendroglione. Die Befunde an groß- und vielkernigen Riesenzellen waren im Prinzip gleichartig, an einem multiformen Glioblastom allerdings besonders augenfällig und vielfältig, weshalb dieser Fall das Gerüst der folgenden Darstellung liefert. Das Verhalten der gemästeten Gliazellen wurde außerdem noch an anderen, wenig oder nicht riesenzellhaltigen Gliomen und an mehreren subakuten Hirnerweichungen überprüft.

Die Gewebsstückchen waren samt und sonders in Formalin fixiert. Brauchbare Ergebnisse erzielten wir aber nur, wenn eine 10%ige und nicht eine 4%ige Lösung verwandt worden war. Das mag daran liegen, daß bei geringerer Konzentration des Fixierungsmittels am Zelleib und an den Centriolen Quellungsvorgänge auftreten, welche die distinkte Erfassung der Zentralkörperchen erschweren oder unmöglich machen. Die Paraffinschnitte wurden mit den in der Arbeit ALTMANN² angegebenen und nach ihrer Eignung charakterisierten Verfahren behandelt. Vielfach war uns die phasenoptische Betrachtung feulgengefärbter Schnitte von besonderem Wert, weil die HCl-Hydrolyse die sonst häufig störende cytoplasmatische Basophilie beseitigt und der Phasenkontrast die sehr dichten Centriolen besonders klar vom ungefärbten Cytoplasma abhebt. Hinzu kommt, daß in den klassischen Heidenhain-Präparaten, wenn die Differenzierung auf die Centriolen abgestimmt ist, die Kerne oft überfärbt bleiben und sich daher nicht beurteilen lassen. Daß sich die Centriolen, wenn sie von besonderer Größe sind, auch im Dunkelfeld als helle leuchtende Kugelchen nachweisen lassen, sei beiläufig erwähnt. Bezuglich der von uns verwandten Bezeichnungen verweisen wir auf die bei ALTMANN² angegebenen Begriffsbestimmungen.

Ergebnisse

1. Die Cytocentren in Riesenzellen von Gliomen. Bei den Riesenzellen, in denen sich Cytocentren und Centriolen besonders leicht nachweisen lassen, handelt es sich stets um hochpolyplioide Elemente, die meist viele gleich oder verschieden große, gelegentlich mehr oder weniger miteinander verschmolzene Kerne enthalten. Besonders günstig sind die Voraussetzungen, wenn die Kerne in Form eines halben oder ganzen Kreises an der Zellperipherie gelagert sind. Dann findet sich das Cytocentrum in der Zellmitte. Sind die Kerne dagegen an einem Cytoplasmapole angehäuft, kann das Cytocentrum sowohl in Kernnähe wie an der Gegenseite anzutreffen sein. In der Regel sind die Cytocentren pluricorporcular und nur in der Einzahl vorhanden. Ihr Aussehen und ihre räumliche Ausdehnung sind beträchtlichen, schon bei flüchtiger Betrachtung auffallenden Schwankungen unterworfen, in Abhängigkeit von dem jeweiligen Entfaltungograd, also von dem Vorkommen oder Fehlen pericentriolarer Differenzierungen wie Centroplasma und Centrosphäre einerseits und von der unterschiedlichen Lagerungsdichte der Centriolen andererseits.

Die Variationen, die dabei an den integrierenden Bestandteilen der Cytocentren, den *Centriolen*, nachweisbar sind, erstrecken sich auf Größe, Zahl und Anordnung. Sie treten schon bei demselben, erst recht bei verschiedenen Zellvolumen in Erscheinung.

Die Größe der Zentralkörper ist sehr ungleich. Das gilt in beschränktem Maße schon für die Mitglieder einer Centriolengruppe, besonders aber für die Angehörigen

* Dem Direktor der Universitäts-Nervenklinik Würzburg, Herrn Professor Dr. H. SCHELLER, sowie Herrn Dr. J. PEIFFER danken wir für die Überlassung mehrerer Hirntumoren.

verschiedener Cytocentren, auch wenn die zugehörigen Zellen nahezu den nämlichen Umfang haben (Abb. 1a und b). Neben abnorm großen Formen, die im Durchmesser über $0,8 \mu$ erreichen und meist nur zu wenigen nebeneinander liegen, gibt es ganze Schwärme kleiner und kleinster, lichtoptisch eben noch wahrnehm-

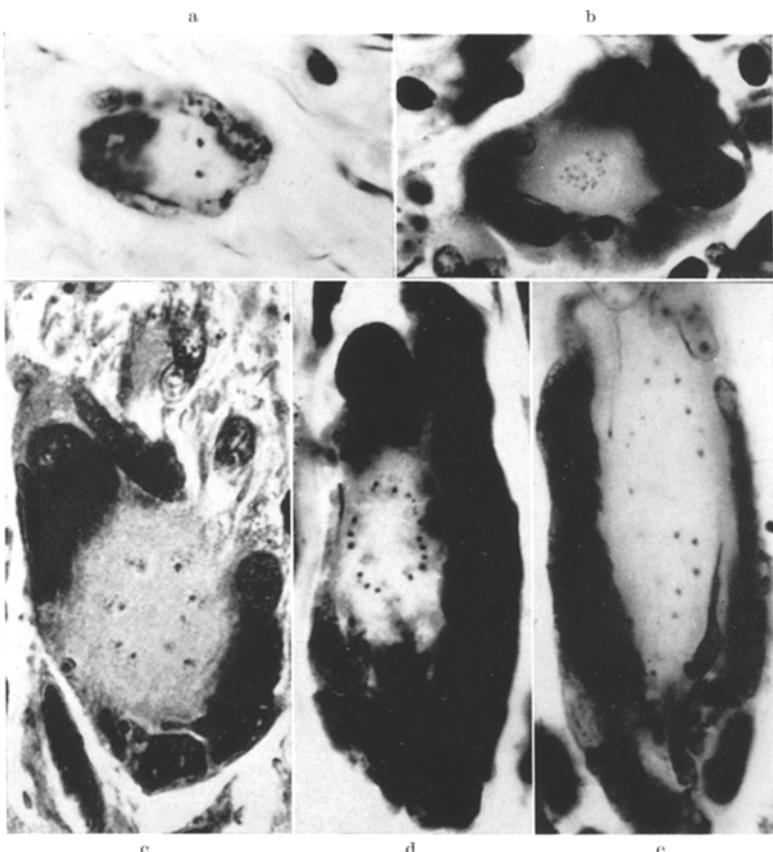


Abb. 1a—e. Cytocentren in vielkernigen Riesenzellen eines multiformen Glioblastoms. a u. b Unterschiedliche Zahl und Größe der Centriolen, die beiden verhältnismäßig weit voneinander entfernten Körner deutlich eingekerbt. c u. e Verstreute, zirkular bzw. ovalär angeordnete Zentralkörper, links noch mit angedeutetem Centroplasma. Nur ein Teil der Centriolen in der optischen Ebene.
Eisenhämatoxylin 1200 ×

barer Körnchen. Andere Zellen enthalten mehrere Körperchen, die dann an Zahl und Größe in der Mitte zwischen den beiden Extremen stehen. Im allgemeinen ergibt sich der Eindruck: Je größer die Zelle, je größer die Masse der Kerne, desto größer auch die Menge centriolären Materials, mag dies nun auf einige wenige große Körner oder auf mehrere und dann entsprechend kleinere Körperchen verteilt sein. Eine exakte messende Bestätigung dieser Relation ist freilich nicht durchführbar. Sehr große Centriolen zeigen oft eine unregelmäßige gekerbte Kontur oder wenigstens eine kreisförmige Einschnürung, woraus eine „Brötchenform“ resultiert, die als solche entweder als Teilungs- oder als Verschmelzungsstadium interpretiert werden könnte (Abb. 1a). Aufs Ganze gesehen ist die Zahl der erkennbaren Zentralkörper nach dem eben Gesagten also *ceteris paribus* der

Größe der Einzelemente indirekt und der Größe der betreffenden Zelle direkt proportional.

Was die *Anordnung* der Centriolen angeht, so findet man sie zuweilen in kleineren rundlichen oder ovalen Haufen, und zwar teils dicht (Abb. 2a—c),

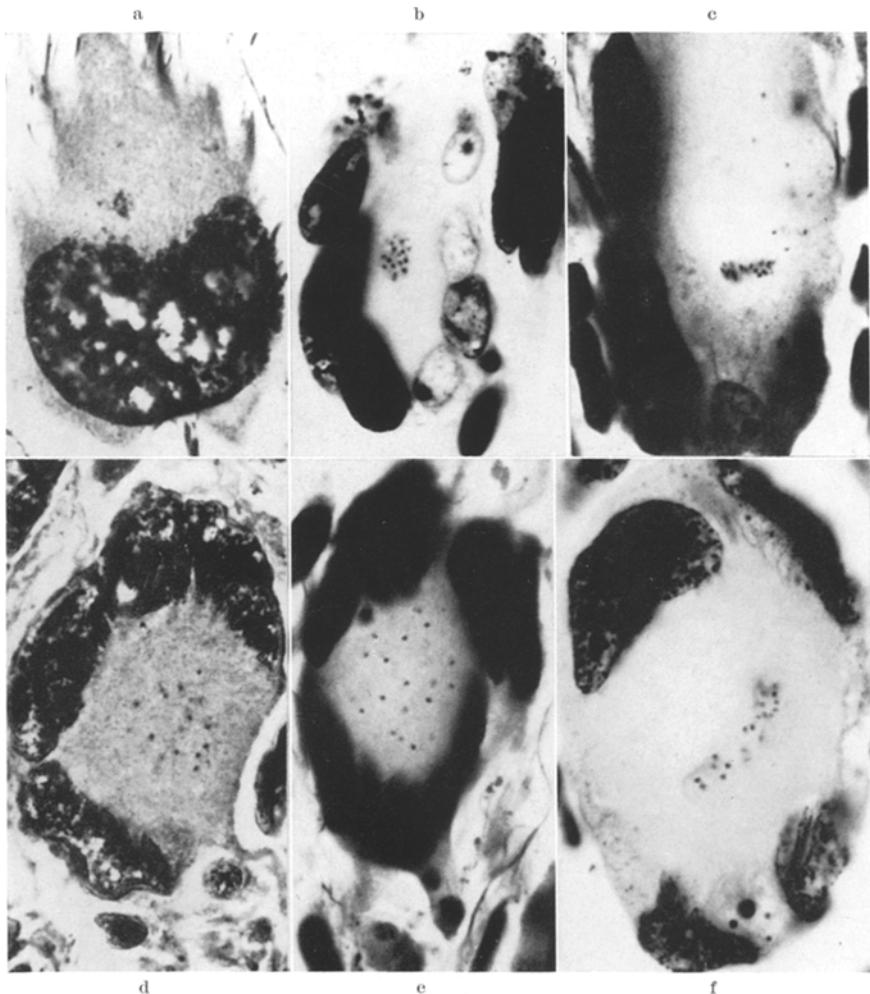


Abb. 2a—f. Cytocentren in Riesenzellen eines multiformen Glioblastomes. a—c Mit dichter, d—f mit lockerer Lagerung der Centriolen, stellenweise noch etwas Centroplasma nachweisbar.
Eisenhämatoxylin 1200 ×

teils schütter (Abb. 2d, e) gelagert. Das entspricht dem gewohnten Bild umschriebener pluricorporularer Cytocentren. Man sieht aber auch halbkreis-, stab- und bandartige (Abb. 2c und f), aufgelockerte oder gedrängte Formationen und schließlich ganz verstreute, mitunter auch kugelschalenartige Anordnungen, die im optischen Querschnitt als ein dem peripheren Kernsaum angenäherter Körnerkreis in Erscheinung treten (Abb. 1c—e). In solchen Fällen haben wir es nicht mehr mit einem umschriebenen, lokalisierten, sondern mit einem ausgebreiteten, diffusen Cytocentrum zu tun.

Bei jeder Größe und bei jeder Anordnung können die Centriolen frei, allenfalls noch von einem schmalen hellen Hof umgeben im Cytoplasma liegen. Sie können aber auch eine deutliche *pericentriolare Differenzierung* aufweisen. Im typischen Falle, der freilich nur bei einem lokalisierten Cytocentrum verwirklicht ist, sind sie dann in ein einheitliches dunkler getöntes Centroplasma eingebettet, so daß

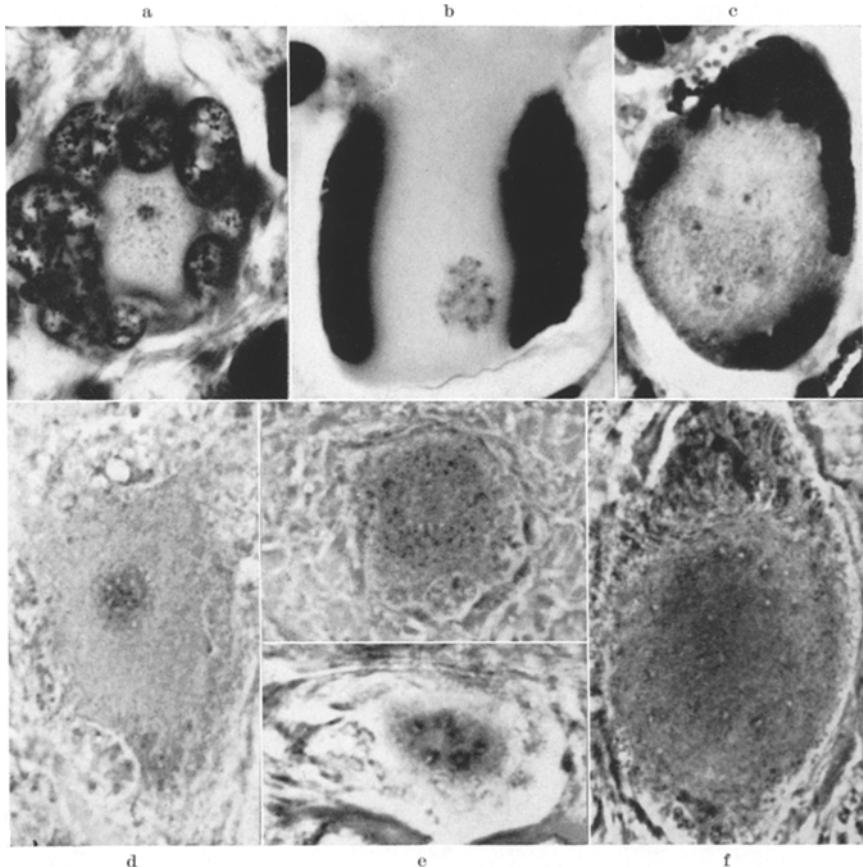


Abb. 3 a—f. Lokalisierte, aufgelockerte und „diffuse“ Cytocentren in gliomatösen Riesenzellen, jeweils von Centroplasma umgeben. a—c Eisenhämatoxylin, a—f PAS und negativer Phasenkontrast.
1200 ×

ein Centrosom entsteht, das außen noch von einem heller getönten Plasmabezirk umzogen ist (Abb. 3a—c). Diese „Sphäre“ kann verschiedene Größe haben und sich langsam im restlichen Plasma verlieren oder — seltener — mit scharfer Grenze dagegen abgesetzt sein (Abb. 3a). Dann gleicht das Bild demjenigen, das von wachsenden Epitheloidzellen her bekannt ist (vgl. 1, 9, 18, 19, 21, 31, 32). Mit zunehmender Auflockerung der Centriolenanordnung macht sich eine Tendenz zur Aufteilung des zunächst einheitlichen Centrosomes bemerkbar, dergestalt, daß schließlich jedes einzelne der weit voneinander entfernten Zentralkörper eine eigene Centroplasmahülle besitzt (Abb. 3c und e, unten). Wenn dann eine Sphäre überhaupt noch als solche erkennbar ist, umfaßt sie als einheitliche Bildung alle die voneinander getrennten Centrosomen.

Wendet man die PAS-Reaktion an, so geben Centrosom und Sphäre, wie seit HAMPERL¹⁵ und GEDIGK¹³ bekannt (vgl. 1, 34), eine positive Reaktion, nicht aber die Centriolen selbst² (Abb. 3d—f). Darüber hinaus zeigt sich — am besten bei negativem Phasenkontrast, der die Centriolen hell heraushebt —, daß selbst die kugelschalenartig angeordneten Centriolen in einem anders nicht sicher abgrenzbaren gemeinsamen PAS-positiven Sphärenbereiche, und zwar an dessen Rande liegen, obgleich manche von ihnen noch von einem eigenen dichteren Hof hotchkisspositiven Materials, einem allerdings nur unscharf begrenzten Centroplasma, umgeben werden (Abb. 3f). Das belegt, daß auch dann sämtliche Centriolen und alle die mehr oder weniger selbständige erscheinenden Centrosomen Angehörige eines, allerdings stark vergrößerten und daher recht „diffusen“ Cytocentrums sind. In anderen Fällen sind die einzelnen voneinander getrennten centriolenthaltigen Centrosomen weit deutlicher gegeneinander abgesetzt. Das Bild gleicht dann dem auseinandergewichener und sich verselbständigernder Tochtercentriolen der gewöhnlichen Karyokinese. Doch handelt es sich in unserem Material, soweit wir sehen, um ein durchaus passageres Ereignis, da solche Zellen keine echten mitotischen Teilungen des Zelleibes mehr durchmachen und sich die einzelnen Centrosomen später wieder zu einem einheitlichen Cytocentrum zu vereinigen pflegen.

Gleichwohl gibt es auch Zellen, bei denen man zwei oder mehrere, deutlich voneinander abgesetzte und offensichtlich selbständige Cytocentren vorfindet, von denen eines in der Regel centriolenreicher als das andere ist. Dies kann dann entweder allein den Mittelpunkt des Cytoplasmas einnehmen oder mit den anderen an der Peripherie, meist kernfern, gelegen sein. Solche Befunde einer „Zentralkörperchenhauptgruppe“ und einer oder mehrerer kleinerer „Nebengruppen“ (= Nebenmikrozentren) sind vor allem durch HEIDENHAINS^{16, 17} Untersuchungen an den Megakaryocyten des Kaninchenknochenmarkes bekanntgeworden (vgl. 9, 18, 19, 22, 31, 32).

2. Die Cytocentren der gemästeten Gliazellen. An den protoplasmareichen „gemästeten“ Gliazellen ist sowohl in der Umgebung von Hirntumoren wie von Erweichungen ein Mikrozentrum mit ziemlicher Regelmäßigkeit darstellbar (Abb. 4). Meist sind zwei Centriolen zu erkennen, die für gewöhnlich in Form eines Diplosomes dicht beieinander in der Zellmitte liegen und von einem gemeinsamen hellen Hof umgeben sind (Abb. 4a). Nur selten sind ein wohl ausgebildetes Centrosom und eine Sphäre wahrzunehmen, die dann bisweilen eine positive PAS-Reaktion geben. In anderen, oft mehrkernigen Zellen sind die beiden Centriolen weiter auseinandergewichen und jedes mit einem eigenen hellen Hof versehen, so wie das SCHOLZ²⁹ beschrieben und abgebildet hat. Doch kann auch eines oder jedes dieser beiden kleinen Cytocentren über ein doppeltes Centriol verfügen, dessen Partner dann kleiner als das benachbarte einzelne Zentralkorn zu sein pflegen (Abb. 4f). Auch mehrere Centriolenpaare kommen vor, teils nebeneinander, teils weiter voneinander entfernt und dann nicht selten an entgegengesetzten Stellen der Zelle lokalisiert. Oft entspricht die Zahl der selbständigen Centriolen bzw. der Centriolenpaare derjenigen der Kerne. Gelegentlich wird aber auch ein doppeltes Centriolenpaar in Zellen angetroffen, die nur einen, dafür aber auffallend großen, normal chromatinreichen, also wohl polyploiden, Kern aufweisen. Manchmal ist die Centriolenzahl auch höher — dann liegt in

jedem Falle ein einheitliches pluricorpuseculäres Cytocentrum vor, das in allen seinen Erscheinungsformen dem gliomatöser Riesenzellen weitgehend gleicht (Abb. 4k).

Häufig liegen die Cytocentren in einiger Entfernung von den Kernen; manchmal sind sie ihnen aber auch stark angenähert, besonders dann, wenn der betreffende Kern eine langgestreckte gerade oder gekrümmte Form besitzt. Das Zentrum ist dann an der dem Zellinnern zugewandten konkaven Seite des Kernes zu finden, mitunter unmittelbar über einer seichteren oder tieferen Kernbucht, so daß „amitoseartige“ Kernconfigurationen zustande kommen. Das Cytoplasma

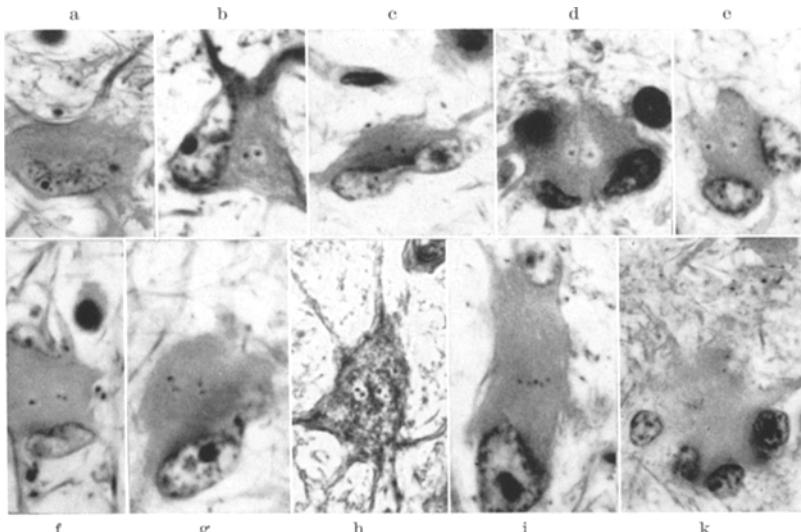


Abb. 4a—k. Cytocentren in groß- und vielkernigen gemästeten Gliazellen. Von a bis k: Zunahme der Centriolenzahl. h Goldner und Phasenkontrast, sonst Eisenhämatoxylin. 1200 ×

weist dabei nicht selten eine konzentrische Schichtung auf. Wo eine schmale Brücke zwei mehr oder weniger rundliche Kernteile verbindet, ist das zugehörige Cytocentrum, oft mit Centrosom und einer verwaschenen Sphäre versehen, in der Regel mittelständig und brückennah zu finden (Abb. 4c).

Die einzelnen Zentralkörperchen stellen sich meist als drehrunde Kügelchen, gelegentlich aber auch als kurze plumpe Stäbchen dar. Derartige Größenschwankungen wie in Gliomen sind nicht zu beobachten; es ist jedoch hervorzuheben, daß in den benachbarten normalen Astrocyten die Zentralkörperchen niemals auch nur annähernd so deutlich sind, sondern, wenn überhaupt, nur eben erkannt werden können.

Besprechung

Die Vielfalt der Erscheinungsformen, die dem Cytocentrum gliomatöser Riesenzellen eignet, ist auf Grund der von HEIDENHAIN^{16, 17} und ALTMANN^{1, 2} zusammengetragenen Beobachtungen einer Deutung zugänglich. Um Wiederholungen zu vermeiden, diskutieren wir unsere Befunde nur dann ausführlicher, wenn sie über das bisher bereit Erörterte hinausführen.

Wie bei anderen Riesenzellen, ganz gleich welcher Genese, ist das Cytocentrum auch hier in der Regel pluricorpuseculär. Eine Beziehung zwischen Kern- und

Centriolenzahl ist nicht vorhanden. Doch besitzen Zellen mit großer Kernmasse, gleichgültig ob sie in einem Nucleus vereint oder auf mehrere aufgeteilt ist, meist zahlreichere Centriolen als chromatinärmere Exemplare (vgl. Abb. 1 und 2). Wenn man bei der Gegenüberstellung nicht nur die verschiedene Zahl, sondern auch die variable Größe der Zentralkörper berücksichtigt und beides als Centriolensubstanz zusammenfaßt, wird die numerische Übereinstimmung zwischen Kern und Centriolen sogar noch deutlicher. Sie kann sich allerdings nur auf den optischen Eindruck stützen und ist aus methodischen Gründen durch Messungen nicht zu bestätigen. In den verhältnismäßig wenigen multi- oder mononucleären Riesenzellen, die, darin der Norm entsprechend, nur über ein Diplosom verfügen, pflegen die beiden Centriolen dementsprechend besonders groß, also stark „hypertrophiert“² zu sein (Abb. 1a). Ausnahmen kommen freilich immer wieder vor; sie bestätigen zwar die Regel, machen aber doch deutlich, daß nur von einer Tendenz zu gemeinsamer Substanzvermehrung gesprochen werden kann, daß aber beide Wachstumsprozesse nicht streng miteinander korreliert sind und offensichtlich auch ganz auseinanderfallen können, worauf ja schon BOVERI^{4, 5} hingewiesen hat. Dabei ist es, zumindest in den von uns untersuchten Gliomen, vornehmlich, wenn nicht ausschließlich so, daß die Vermehrung der Centriolensubstanz mit der der Kerne nicht Schritt gehalten hat.

Die Beobachtungen an den gemästeten Gliazellen fügen sich gut in das Gesagte und in das bisher von kleineren mehrkernigen Zellen her Bekannte ein (z.B. ^{1, 6, 7, 9-11, 17-19, 23, 26, 35}). Auch hier ist eine Zunahme der Kernsubstanz von einer Tendenz zu Centriolengrowth oder -vermehrung begleitet (Abb. 4). Gelegentlich ist nur eines der früheren, jetzt voneinander getrennten Diplosomen doppelt vorhanden (Abb. 4f). Dann ist das andere allerdings deutlich größer, so daß man nur von einem Ausbleiben, vielleicht sogar nur von einer Verzögerung der Centriolenteilung, nicht aber von einer Unterbindung ihres Wachstums sprechen kann. Auf jeden Fall belegen solche Bilder, daß Teilungsprozesse an verschiedenen Centriolen der gleichen Zelle nicht synchron zu verlaufen brauchen. Sie stützen aber auch die Ansicht, daß die voluminösen Centriolen der Riesenzellen wirklich hypertrophierte Exemplare darstellen. Schließlich erleichtern sie noch das Verständnis dafür, daß in pluricorporulären Cytocentren die Größe der einzelnen Körner unterschiedlich sein kann und daß in funktionell ausgestalteten Formen oft nur einzelne von ihnen Einkerbungen oder Einschnürungen als Teilungszeichen erkennen lassen. Darüber hinaus weist sowohl die leichtere Darstellbarkeit wie die Größenzunahme der Centriolen von gemästeten gegenüber denen von gewöhnlichen Gliazellen darauf hin, daß ihre Aktivierung von gestaltlichen Veränderungen begleitet ist (vgl. ^{20, 33}), deren Einzelheiten noch im Dunkeln liegen. Außer an intracentriolare Vermehrungsvorgänge wird man dabei in erster Linie an eine Gefügelockerung, gleichsam eine „funktionelle Schwellung“ und an eine Stoffproduktion zu denken haben.

Die pluricorporulären Cytocentren (p. C.) können uns in reduzierter Form entgegentreten — dann liegen ihre Zentralkörperchen ohne nennenswerte pericentriolare Differenzierungen dicht beieinander (Abb. 2a—c); sie können aber auch entfaltet^{1, 2} sein und dann in graduell verschiedener Weise über Centro- und Sphäroplasma verfügen (Abb. 3). Gerade diese ausgestalteten Stadien im Centreneyclus sind in unseren Tumorzellen recht vielgestaltig. Bestimmend ist,

wieweit die Centriolen während dieser Phase der funktionellen Aktivierung auseinanderweichen.

Etwas schematisierend kann man danach folgende Formen abgrenzen, die freilich durch Übergänge miteinander verbunden sind.

1. Entfaltete p. C., die denen von Epitheloiden gleichen, die also über eine deutlich abgesetzte Sphäre mit zentralem Centrosom verfügen, in welchem die Centriolen meist etwas lockerer als sonst⁹ gelagert sind (Abb. 3a). Diese Form, deren Sonderstellung bereits früher besprochen worden ist¹, kommt sowohl bei kreisförmiger wie bei einseitiger Kernanordnung vor. Im ersten Fall ist das Centrum mittelständig, im zweiten entweder kernnah oder kernfern zu finden. Wir können demnach von einem „umschriebenen“, „konzentrierten“ oder „lokalierten“ Typ sprechen.

2. Cytocentren, in denen die von einem einheitlichen Centroplasma umgebenen Zentralkörper viel lockerer liegen. Das Centrosom ist dementsprechend größer, teils rundlich, teils bandförmig und mitunter von den äußeren Centriolen Maulbeerartig vorgebuckelt (Abb. 3b und e). Die Sphäre ist verwaschen, oft bei gewöhnlicher Färbung als solche nicht sicher erkennbar. Diese Form, die ebenfalls bei jeder Kernlage zu beobachten ist, bezeichnen wir als „aufgelockert“.

3. Cytocentren, deren Centriolen über ein weiter ausgedehntes, oft den Großteil des Zelleibes betreffendes Areal verstreut sind. Oft sind sie dabei kreisförmig oder, bei größerer Zahl, zu einer Kugelschale angeordnet. Jedes Zentralkorn hat seine eigene Centroplasmahülle, die freilich mit den benachbarten mitunter noch zusammenhängt. Die Sphäre ist ihnen jedoch in jedem Falle gemeinsam (Abb. 3f). Solche „ausgebreiteten“ oder „diffusen“ p. C. sind auf Zellen mit kranzförmiger oder gegenständiger Kernanordnung beschränkt.

Für die Erkennung dieser letzten Form ist der Nachweis einer einheitlichen Sphäre wesentlich. Er gelingt oft nur mit Hilfe der von HAMPERL¹⁶ und GEDIGR¹⁸ in diesen Problemkreis eingeführten PAS-Reaktion, wenn sie auch oft genug sehr schwach ausfällt und zu ihrem optischen Nachweis eines entsprechenden Lichtfilters bedarf. Andernfalls könnte es sich auch jeweils um selbständige, mono- oder bicentriolare Zentren handeln, die sich entweder durch Aufteilung eines bisher einheitlichen p. C. entwickelt haben oder gar nach einer Zellverschmelzung noch in der Nähe ihrer Kerne liegen geblieben sind (vgl. 12, 25). Die letzte Möglichkeit ist allerdings nur dann zu diskutieren, wenn Diplosome vorliegen, deren Zahl und Lagerung überdies mit derjenigen der Kerne genau übereinstimmen muß.

Da Cytoplasmateilungen niemals stattfinden, geht die Reduktion der Cytocentren, gleichgültig, wieweit sie aufgelockert waren, damit einher, daß sich die Centriolen „durch eine geregelte centripetale Bewegung“¹⁷ wieder an einem umschriebenen Ort zusammenfinden. Dabei wird das Centroplasma früher oder später wieder abgebaut, wodurch im einzelnen sehr verschiedenartige, stets aber leicht deutbare Bilder zustande kommen. Freiliegende zerstreute Centriolen beispielsweise sprechen für die noch nicht abgeschlossene Regression eines entfalteten Cytocentrums (vgl. Abb. 1c—e, 2d—f).

Es ist bemerkenswert, daß gerade in dem Glioblastome, in dem lockere und aktivierte Cytocentren besonders häufig vertreten sind, Karyokinesefiguren, ganz anders als bei dem früher geschilderten monstrecellulären Sarkome², recht spärlich sind. Das betrifft sowohl das Vorkommen von Teilungsspindeln wie von klar erkennbaren Teilungschromosomen. Und dies, obwohl Kernkonfigurationen, die reich an Ausläufern sind und an chromosomal Karyomeren erinnern,

besonders bei sehr lockeren Cytocentren vergleichsweise häufig sind. Der Gedanke liegt nahe, daß in diesem Glioblastom echte intracelluläre Mitosen mit Spindelbildung und regelrechter Chromosomenentbindung kaum je zustande kommen, daß vielmehr die begonnenen mitotischen Umgestaltungen des Kernes vorzeitig wieder rückläufig werden. Daß es so etwas gibt, davon haben wir (ALTMANN) uns am Beispiel der Riesenkerne überzeugen können, die bei einem Befall mit der intracellulär parasitierenden *Eimeria travassosi* im Gürteltierdarm (vgl. ²⁸) zustande kommen. Die Kernvergrößerung geht hier schrittweise vonstatten, dergestalt, daß jeder Wachstumsschritt durch eine Aufgliederung des einheitlichen Großkernes in kleinere Karyomeren und durch eine mitoseähnliche Chromatinkondensation eingeleitet und durch eine anschließende Auflockerung und Karyomerenverschmelzung abgeschlossen wird. Wir möchten daher einen ähnlichen Modus des Kernwachstumes, der aus der Mitose abzuleiten ist und der typischen Endomitose¹⁴ nahesteht, auch für die in Rede stehenden Gliome in Betracht ziehen. Das Ausbleiben der Spindelbildung an den aktivierte Zentren wäre dann dem Ausbleiben der Chromosomenentbindung an den Kernen gleichzusetzen, und die geschilderten Kern- und Zentrenveränderungen wären beide in gleicher Weise als Ausdruck einer bestimmt charakterisierten abortiven Mitose zu verstehen, die auf der Stufenleiter der Mitosereduktion zwischen der intracellulären Mitose und den Vorgängen bei dem endomitotisch-amitotischen Wachstum der Epitheloide einzureihen ist.

Ob und wieweit jede stärkere Auflockerung der p. C. mit einer Vermehrung oder wenigstens mit einem Wachstum der Centriolen gekoppelt ist, läßt sich nicht sicher sagen und wohl kaum einheitlich beantworten. Daß Teilungsvorgänge an den Zentralkörpern ablaufen können, ist aus dem gelegentlichen Vorkommen zwei- oder mehrfach eingekerpter Körner abzulesen (Abb. 1a). Aber von einem gesetzmäßigen, allenfalls auch asynchron ablaufenden Prozeß kann man schon deshalb nicht sprechen, weil echte Diploformen unter den verstreuten Centriolen allzuselten sind. Man muß also damit rechnen, daß sich die Entfaltung p. C. unter Umständen auf eine funktionelle Ausgestaltung und auf ein Auseinanderweichen der Zentralkörper beschränkt. Sie kann zur Erhöhung der Centriolenzahl eines p. C. beitragen, braucht es aber nicht.

Damit wird die Frage dringlich, wie denn die p. C. unseres Materials überhaupt entstanden sind. Sehen wir davon ab, daß dergleichen auch durch Konfluenz vorher selbständiger Zellen und ihrer Zentren zustande kommen kann (vgl. ^{12,25}) — sie dürfte in unserem Material freilich höchstens eine untergeordnete Rolle spielen —, so müssen wir die intracellulären Centriolenvermehrungen hypertrophierender Zellen in jedem Falle auf Abwandlungen der normalen Mitose beziehen. Der Möglichkeiten, die sich dabei anbieten, sind viele. Das Spektrum reicht von einfachen intracellulären Mitosen, die bei unserem monstrecellulären Sarkome vorherrschend waren, bis zu dem „inneren Wachstum“ der entfalteten Zentren, das bei den Epitheloiden verwirklicht ist. Die letztgenannte Form braucht für unser jetziges Material ihrer Seltenheit halber nicht näher erörtert zu werden. Andere Prozesse dürften entscheidender sein. Ihre Eigenart ist an unseren Tumorzellen selbst nicht mehr zu erkennen, wir können sie aber am ehesten noch aus dem Verhalten der gemästeten Gliazellen erschließen, da diese Elemente ja „auf dem Wege“ zu einem pluricorpusekulären Cytocentrum sind. Als ersten

Schritt findet man eine dem Verhalten bei der Mitose gleichende Teilung des Cytocentrums und eine konsekutive, allenfalls asynchrone Verdoppelung der dadurch verselbständigteten Centriolen (Abb. 4). Die Tochtercentren bleiben anscheinend kürzere oder längere Zeit voneinander isoliert, verschmelzen aber stets zu einem einheitlichen Sammelycytocentrum, wenn ihre Zahl und damit die der Centriolen auf dem gleichen Wege weiter zugenommen hat (Abb. 4k). Gleichwohl bleibt unklar, auf welche Weise die begleitende Kernvergrößerung oder Kernvermehrung zustande kommt. SCHOLZ^{29,30} hat sich für eine Amitose ausgesprochen, eine Ansicht, die auch für ähnlich konfigurierte Zellen mit mehreren Centriolen vertreten worden ist (z.B. ^{11, 35}). Manche Bilder legen eine solche Annahme gewiß sehr nahe. Zum mindest für jene Zellen, in denen die Tochtercentren und die Tochterkerne weit voneinander entfernt liegen, wie z.B. auch auf der von SCHOLZ^{29, 30} veröffentlichten Abbildung, halten wir allerdings eine voraufgegangene intracelluläre Mitose für wahrscheinlicher, zumal deren Bedeutung für die Entstehung all solcher Zell- und Centrenformen schon von BROMAN^{6, 7} und HEIDENHAIN¹⁷ sichergestellt worden ist. Die letzte Entscheidung, welcher Weg hier beschritten worden ist, ja, ob wir es hier überhaupt mit einem Entweder-Oder und nicht mit einem Sowohl-Als-auch zu tun haben, muß aber noch offenbleiben. Das liegt daran, daß wir über den Komplex der Amitose (vgl. ^{8, 33}) erst so wenig und über das zugehörige Verhalten der Cytocentren nichts Sichereres wissen und seit der zusammenfassenden Darstellung von WASSERMANN³³ auch nichts Neues mehr erfahren haben. Die progressiv veränderten Gliazellen mit ihren großen Centriolen und ihrer unkomplizierten Plasmastuktur wären aber für weitere Bemühungen um diese Frage sicher ein besonders ertragreicher Boden.

Zusammenfassung

In den gliomatösen Riesenzellen sind die Cytocentren in der Regel pluricorporcular. Sie kommen in reduzierter und in ausgestalteter Form vor. In letztem Falle sind, wie bei der regelhaften mitotischen Aktivierung, Centroplasma und Sphäre entwickelt. Je nachdem, wie weit die Centriolen dabei auseinanderweichen, können lokalisierte, aufgelockerte und diffuse Formen unterschieden werden, die mit dem Abklingen der Aktivierung in jedem Falle wieder zu der Gestalt eines einheitlichen, ruhenden lokalisierten pluricorporculären Cytocentrums zurückkehren.

Oft ist eine Parallele zwischen der jeweiligen Kernmasse (Kernvolumina und Kernzahl) und der Menge an Centriolensubstanz (Centriolenzahl und -größe) augenfällig. Ausnahmen von dieser Regel kommen aber vor.

Auf die Bedeutung abgewandelter mitotischer Vorgänge wird hingewiesen, die von einer intracellulären Karyokinese über abortive Formen bis zur Amitose reichen können. Alle an den Kernen wie an den Centren erkennbaren Veränderungen sind aus der Mitose ableitbar.

Summary

The cytocentrums of gliomatous giant cells are pluricorpusecular. They occur in reduced or enlarged forms. In the latter instance, as in normal mitotic activity, the centroplasm and the sphere are developed. Depending upon the distance the centrioles are separated, localized, loosely arranged, and dispersed forms

may be distinguished, which revert in each instance with the termination of the division back into the form of a unified, resting and localized multi-corpucular cytocentrum. Often there is a striking similarity between the nuclear mass (nuclear volume) and the amount of centriole substance (centriole number and size). Exceptions to this rule occur however. Attention is drawn to the significance of abnormal mitotic processes which may extend from an intracellular karyokinetics to abortive forms and to amitosis. All of the changes recognizable in the nuclei and in the centrums may be attributed to the mitosis.

Literatur

- ¹ ALTMANN, H.-W.: Über das Cytozentrum in Epitheloid- und Riesenzellen. Riesensphären und Asteroidenkörperchen. *Berl. Med.* **11**, 27—32 (1960).
- ² ALTMANN, H.-W.: Ein Beitrag zur Pathologie des cellulären Zentralapparates. Nach Beobachtungen an einem Hirntumor. *Virchows Arch. path. Anat.* (im Druck).
- ³ BENDA, C.: Über neue Darstellungsmethoden der Zentralkörperchen und die Verwandtschaft der Basalkörper der Cilien mit den Zentralkörperchen. *Verh. physiol. Ges. Berlin* **1900/01**, Nr. 1—2.
- ⁴ BOVERI, TH.: Zellenstudien. IV. Über die Natur der Zentrosomen. *Jena. Z. Naturwiss.* **35**, 1—220 (1901).
- ⁵ BOVERI, TH.: Zellenstudien. VI. Die Entwicklung dispermer Seeigeleier. Ein Beitrag zur Befruchtungslehre und zur Theorie des Kerns. *Jena: Gustav Fischer* 1907.
- ⁶ BROMAN, I.: Über die Histogenese der Riesenspermien bei Bombinator igneus. *Anat. Anz.* **18**, Erg.-H., 157—164 (1900).
- ⁷ BROMAN, I.: Über Bau und Entwicklung von physiologisch vorkommenden atypischen Spermien. *Anat. Hefte* **18**, 507—547 (1902).
- ⁸ BUCHER, O.: Die Amitose der tierischen und menschlichen Zelle. *Protoplasmatologia*, **6 E**, 1. Wien: Springer 1959.
- ⁹ CASTRÉN, H.: Studien über die Struktur der Fibroblasten, Epitheloidzellen und Riesenzellen des tuberkulösen Gewebes beim Menschen. *Arb. path. Inst. Helsingfors* (Jena), N.F. **3**, 191—274 (1925).
- ¹⁰ CASTRÉN, H.: Über die Struktur der Zellen der Bindegewebsgeschwülste beim Menschen. *Arb. path. Inst. Helsingfors* (Jena), N.F. **4**, 240—318 (1926).
- ¹¹ CLARA, M.: Über die physiologische Regeneration der Nebennierenmarkzellen beim Menschen. *Z. Zellforsch.* **25**, 221—235 (1937).
- ¹² FIEANDT, H. v.: Beiträge zur Kenntnis der Pathogenese und Histologie der experimentellen Meningeal- und Gehirntuberkulose. I. Die Meningeal- und Gehirntuberkulose beim Hunde. *Arb. path. Inst. Helsingfors* (Jena) **3**, 235—607 (1911).
- ¹³ GEDIGK, P.: Zur Histochemie des Zentralapparates der Zelle. *Virchows Arch. path. Anat.* **325**, 366—378 (1954).
- ¹⁴ GEITLER, L.: Endomitose und endomitotische Polyploidisierung. *Protoplasmatologia*, **6 C**. Wien: Springer 1953.
- ¹⁵ HAMPERL, H.: Diskussionsbemerkung. *Verh. dtsh. path. Ges.* **36**, 427—428 (1953).
- ¹⁶ HEIDENHAIN, M.: Über die Mikrozentren mehrkerniger Riesenzellen, sowie über die Centralkörperfrage im allgemeinen. *Morph. Arb.* **7**, 226—277 (1897).
- ¹⁷ HEIDENHAIN, M.: Plasma und Zelle, 1. Abt. *Jena: Gustav Fischer* 1907.
- ¹⁸ HERXHEIMER, G.: Zur feineren Struktur der tuberkulösen Riesenzellen. *Verh. dtsh. path. Ges.* **17**, 128—135 (1914).
- ¹⁹ HERXHEIMER, G., u. W. ROTH: Zur feineren Struktur und Genese der Epitheloidzellen und Riesenzellen des Tuberkel. Zugleich ein Beitrag zur Frage der strahligen Einschlüsse in Riesenzellen. *Beitr. path. Anat.* **61**, 1—41 (1916).
- ²⁰ JÖRGENSEN, M.: Zellstudien. II. Die Ei- und Nährzellen von *Piscicola*. *Arch. Zellforsch.* **10**, 127—160 (1913).
- ²¹ KALKHOFF, K. W., u. E. MACHER: Über Riesenzentrosphären und intra- sowie extracelluläre Einschlüsse in ihrer Bedeutung für den Morbus Boeck. *Hautarzt* **5**, 481—491 (1954).

- ²² KLOSSNER, A. R.: Studien über Zellstrukturen in den epithelialen Mammatumoren und in den Epithelien der Fibromatosis diffusa mammae (Dietrich). *Arb. path. Inst. Univ. Helsingfors (Jena)*, N.F. **6**, 81—231 (1930).
- ²³ LEVY, F.: Untersuchungen über abweichende Kern- und Zellteilungsvorgänge. I. Über heteromorphe Zellen im Hoden von Amphibien. (Ein Beitrag zur Analyse der Zellteilung.) *Z. Anat. Entwickl.-Gesch.* **68**, 110—176 (1923).
- ²⁴ LEWY, H.: Über Centralkörperchen in Gliomen. *Virchows Arch. path. Anat.* **171**, 226—243 (1903).
- ²⁵ MAXIMOW, A.: Experimentelle Untersuchungen über entzündliche Neubildung von Bindegewebe. *Beitr. path. Anat. Suppl.* **5** (1902).
- ²⁶ MEVES, FR.: Über die Zellen des Sesambeines in der Achillessehne des Frosches (*Rana temporaria*) und über ihre Centralkörper. *Arch. mikr. Anat.* **45**, 133—144 (1895).
- ²⁷ NISSL, F.: Über einige Beziehungen zwischen Nervenzellerkrankungen und gliösen Erscheinungen bei verschiedenen Psychosen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **32** (1899).
- ²⁸ REICHENOW, E., u. A. CARINI: Über *Eimeria travassosi* und die Gattung *Globidium*. *Arch. Protistenk.* **88**, 374 (1936/37).
- ²⁹ SCHOLZ, W.: Einiges über progressive und regressive Metamorphosen der astrozytären Glia. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **147**, 489—504 (1933).
- ³⁰ SCHOLZ, W.: Für die allgemeine Histopathologie degenerativer Prozesse bedeutsame morphologische, histochemische und strukturphysiologische Daten. In *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie*, Bd. 13/I, S. 42—265. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.
- ³¹ WAKABAYASHI, T.: Über feinere Struktur der tuberkulösen Riesenzellen. *Virchows Arch. path. Anat.* **204**, 421—430 (1911).
- ³² WAKABAYASHI, T.: Einige Betrachtungen über die feinere Struktur der Riesenzellen in Gummi und Sarkom. *Virchows Arch. path. Anat.* **205**, 54—59 (1911).
- ³³ WASSERMANN, F.: Wachstum und Vermehrung der lebendigen Masse. In *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, Bd. 1/II. Berlin: Springer 1929.
- ³⁴ WEISS, L. P., and D. W. FAWCETT: Cytochemical observations on chicken monocytes, macrophages and giant cells in tissue culture. *J. Histochem. Cytochem.* **1**, 47—65 (1953).
- ³⁵ WINIWARTER, H. v.: Observations cytologiques sur les cellules interstitielles du testicule humain. *Anat. Anz.* **41**, 309—320 (1912).
- ³⁶ ZÜLCH, K. J.: Primäre Hirnkarzinome und Hirnsarkome. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **84**, 173—174 (1948).
- ³⁷ ZÜLCH, K. J.: Biologie und Pathologie der Hirngeschwülste. In *Handbuch der Neurochirurgie*, Bd. 3, S. 1—702. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.

Dr. G. PALME, 1. Medizinische Klinik der Freien Universität Berlin,
Krankenhaus Westend