

ÜBER DIE VERBREITUNGSWEGE DER GLIOME

Béla Horányi

(Eingegangen am 5. Februar 1953)

Die Malignität von Geschwülsten ist im allgemeinen von der Schnelligkeit ihres Wachstums und der Metastasenbildung abhängig. Für Gliome dagegen besteht ein anderer Malignitätsbegriff, da die intrakranialen Gliome — von seltenen Ausnahmen abgesehen — in anderen Teilen des Organismus keine Metastasen bilden. Die Malignität von Gliomen hängt neben der Schnelligkeit des Wachstums auch vom infiltrativ-destruktiven Wachstum sowie von der Entstehung der Ödeme, Nekrose und Blutungen ab, wozu noch vom klinischen Gesichtspunkt die Lokalisation hinzukommt (z. B. kann ein die IV. Hirnkammer verschlissendes, histologisch benignes Astrozytom von Haselnussgrösse infolge seiner Lage rasch zum Tode führen). — Als Grundlage unserer Untersuchungen dienten 45 Gliome.

Maligne Geschwülste vermögen in das umgebende gesunde Nervengewebe auf folgenden Wegen einzudringen: 1. In den interstrukturellen Gewebsteilen der grauen Substanz, in der sog. »Grundsubstanz« (*Nissl*) und in der weissen Substanz zwischen den Fasern (interfaszikuläre Verbreitungsart). *Scherer* bezeichnet die auf diese Weise zustande gekommene Gewebe-Geschwulststruktur als sekundär. Diese Verbreitungsart kann auch die Form der Geschwulstzellen beeinflussen. Beim Kinde besitzen die tektalen Teile des in der Brücke befindlichen Glioms eher einen Astrozytom-Charakter, während der Teil zwischen den basalen Fasern mehr einem Spongioblastom ähnelt. Nach *Strelinskaja* pflegen sich in den tektalen Teilen der Pons eher homotypische, in den basalen Teilen eher heterotypische Gliome zu entwickeln. 2. Die Metastasen maligner Geschwülste, in erster Linie die Karzinomzellen, können sich im Nervensystem auch intrazellulär, innerhalb der Nervenzelle, verbreiten. *Hassin* beobachtete mit Karzinomzellen ausgefüllte Nervenzellen von normaler Gestalt. Innerhalb von Nervenzellen haben wir Gliomzellen noch niemals feststellen können. Dies ist umso auffallender, als wir in den Randteilen von Gliomen, häufig jedoch auch tief in der Geschwulst, Neurozyten finden, die von Geschwulstzellen in grosser Zahl umgeben sind. Dies ist oft besonders bei Oligodendrogliomen, doch auch bei anderen Geschwulstarten (z. B. Medulloblastomen) zu beobachten. Trotzdem haben wir weder intrazellulär Gliomzellen

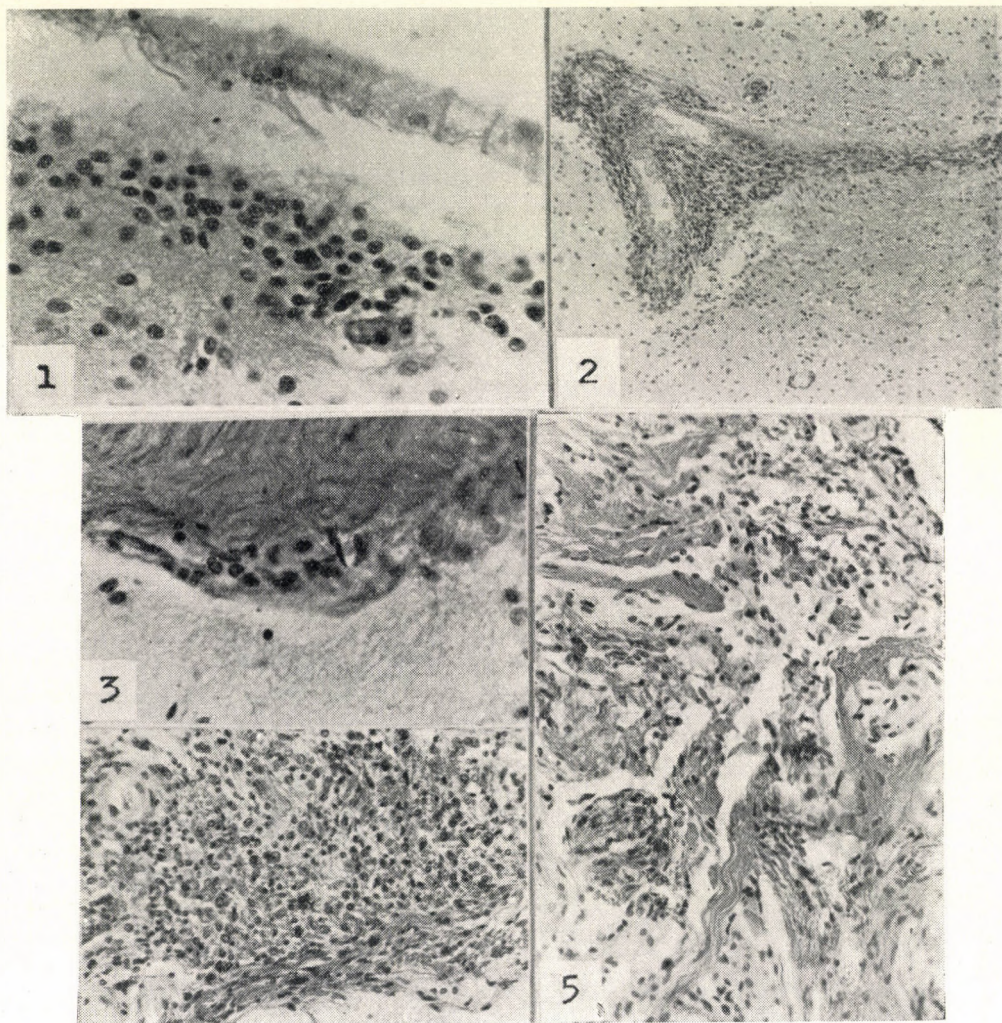


Abb. 1. Die Gliomzellen sind unter der Membrana superficialis gliae, in den sog. Gliakammern stecken geblieben. Häm.-Eosin-Färbung.

Abb. 2. Gliomzellen befinden sich perithelartig vom Geschwulstrand weiter entfernt im Bindegewebe der Pia-membrana. Häm.-Eosin-Färbung.

Abb. 3. Gliomzellen im adventitialen Bindegewebe eines grösseren Gefässes. Häm.-Eosin-Färbung.

Abb. 4. Von Glioblastoma-multiforme-Zellen infiltrierte weiche Hirnhäute über dem Rückenmark. Die Primärgeschwulst befand sich im r. s. Occipitallappen. Häm.-Eosin-Färbung.

Abb. 5. Die durch den Liquor weggeschleppten Glioblastoma-multiforme-Zellen sind auch in die harten Hirnhäute über dem Rückenmark eingedrungen. Derselbe Fall wie Abb. 4. Häm.-Eosin-Färbung.

angetroffen, noch konnten wir echte neurozytophagische Bilder beobachten. Die Nervenzellen verschwinden im Gliomgewebe *nicht* durch einen neuronophagischen Prozess. 3. Eine wichtige Verbreitungsart der Gliome ist das Weiter-schleichen im perivaskulären Bindegewebe der Gefässe. *Scherer* und *De Busscher* haben sich mit dieser Verbreitungsart besonders befasst. Die sog. Membrana perivascularis gliae, die von den Endplatten der vaskulären Fortsätze von Makro- (und vielleicht Oligodendro-) Gliazellen gebildet wird, bedeutet für die Verbreitung der Gliomzellen ein relatives Hindernis: häufig begegneten wir Bildern, die dafür zeugten, dass die Gliomzellen geradezu steckenbleiben und sich unter der Membrana in den *Heldschen* Gliakammern anhäufen (Abb. 1). In zahlreichen Fällen sahen wir aber auch Gliomzellen ausserhalb der Membrana, in den Bindegewebsteilen der Piagliamembrana (*Schaltenbrand* und *Bailey*), im sog. Virchow-Robin-Raum (Abb. 2). Es sei bemerkt, dass wir in der Umgebung von Hirngefässen niemals einen echten Hohlraum (Virchow-Robin-Raum) gesehen haben, der von Endothelzellen bedeckt gewesen wäre; eine Ausnahme bildet das Eindringungsgebiet der Piagefässe in die Rinde, der sog. Piatrichter, wo sich die Fortsetzung des subarachnoidalen Raumes mit beiderseitiger Endothelauskleidung noch gut abgrenzen lässt. In seiner Originalarbeit (»Über die Erweiterung kleiner Gefässe«, *Virchows Archiv*, 1851, 3, 14) beschrieb *Virchow* lediglich, dass sich die Adventitia auf einfache Imbibition, noch eher jedoch durch Blutungen leicht erweitert; einen von Endothelzellen ausgekleideten Raum erwähnte er in dieser Studie nicht. Bis heute ist es noch keinem gelungen, im Periadventitium der Hirngefässe einen solchen Raum nachzuweisen. Auf Grund unserer Erfahrungen teilen wir die Auffassung von *Schaltenbrand* und *Bailey*, wonach sich um die kleinen Hirngefässe unter normalen Umständen keinerlei präformierte Spalte befindet, dass vielmehr zwischen der im strengerem Sinne genommenen Gefässwand und der Membrana perivascularis gliae nur lockeres Bindegewebe anzutreffen ist (die beiden zusammen bilden die *Schaltenbrand* und *Baileysche* Piagliamembrana). Unter pathologischen Verhältnissen (z. B. bei Entzündungsprozessen) können in diesem lockeren Bindegewebe Spalten entstehen. Nach *Schaltenbrand* und *Bailey* können sich in diesen Fällen die Fibroblasten des perivaskulären lockeren Bindegewebes zu Endothelzellen umwandeln, so dass auf diese Weise tatsächlich spaltenartige Bildungen entstehen. Wir haben uns von einem derartigen histologischen Prozess niemals, weder bei entzündlichen noch bei Geschwulst-Erkrankungen überzeugen können. Mit ihrer aktiven Migrationsfähigkeit vermögen die Gliomzellen wahrscheinlich die Membran zu durchdringen und nicht nur bei kleineren, sondern auch noch bei grösseren Gefässen in das perivaskuläre lockere Bindegewebe hineinzugelangen (Abb. 3). Im perivaskulären Bindegewebe schleichen sodann die Gliomzellen in bedeutender Entfernung von der Geschwulst dahin. Es entsteht nun die Frage, ob die Gliomzellen auf diesem Wege in den subarachnoidalen Raum und damit in den Liquor hineingelangen können. Vom Gesichts-

punkt des Problems der Liquormetastasen der Gliome besitzt diese Frage eine grundlegende Bedeutung. Auf Grund theoretischer Überlegungen ist diese Möglichkeit vorhanden. Nach unseren Erfahrungen kann sich nämlich über den die Hirnoberfläche nicht erreichenden Gehirnabszessen eine wenig ausgebreitete Meningitis entwickeln, und im perivaskulären Bindegewebe der Gefässe, die vom Abszess nach dem subarachnoidalen Raum zu verlaufen, lässt sich die entzündliche Infiltration bis zum Ende verfolgen. Die Entzündung kann sich demnach vom Abszess her nach dem subarachnoidalen Raum zu ausdehnen. Bei Sclerosis multiplex oder Encephalitis ist eine Zunahme der Zellenzahl im Liquor auch ohne histologische Meningitiskomponente möglich. Die bei Nekrose des Nervengewebes entstehenden sog. Abbauprodukte gelangen nach Ansicht zahlreicher Autoren (z. B. *Merzbacher, Spielmeyer, Bassoe u. Hassin, Jakob*) nach Durchdringung der Membrana durch den perivaskulären Raum in den subarachnoidalen Raum und damit in den Liquor. *Held* hat in einer seiner Arbeiten eine die Membrana gerade durchdringende Körnchenzelle abgezeichnet. *Schaffer* berichtete über eine ähnliche Beobachtung und veröffentlichte auch eine entsprechende Abbildung. Auf Grund all dieser Tatsachen ist es wahrscheinlich, dass unter pathologischen Verhältnissen Zellelemente aus der Nervensubstanz in den subarachnoidalen Raum hineinzugelangen vermögen. Hieraus kann jedoch keinesfalls gefolgert werden, dass unter normalen Umständen eine Gewebssaftzirkulation vom Nervengewebe her nach dem subarachnoidalen Raum hin stattfindet.

Auf Grund des Gesagten halten wir es für wahrscheinlich, dass Gliomzellen auch dann in den Liquorraum gelangen, wenn die Geschwulst *nicht* in die äussere oder innere Liquoroberfläche eingebrochen ist. Trotzdem ist es uns in keinem einzigen Gliomfall gelungen, nachzuweisen, dass das Gliom auf dem Wege über den Liquor — ohne in den Liquorraum einzudringen — Metastasen gebildet hätte. Auch in der Literatur fanden wir keinen derartigen Fall. Laut *Russel* und *Cairns* ist der Einbruch in den Liquorraum die Voraussetzung für Liquormetastasenbildung. Warum kommen jedoch Metastasen zustande, wenn das Gliom auf grösserem Gebiet in die äussere oder innere Hirnoberfläche eindringt, und warum entstehen keine Metastasen, wenn lediglich auf oben erwähnte Weise eine oder mehrere Gliomzellen in den subarachnoidalen Raum gelangen? Wenn auch eine oder einige Gliomzellen in den Liquorraum gelangen, sind diese nicht fähig, anzuhaften, sich zu zerteilen und Geschwulstknötchen zu bilden, da die zytolytische Wirkung des Liquors sie vernichtet, bevor das zur Geschwulstbildung unerlässliche Stroma sich bilden konnte. Falls hingegen ein Gliom in den Liquorraum eindringt oder der Chirurg im Verlauf einer Operation Geschwulstteile in den Liquorraum überträgt (z. B. bei Medulloblastom), handelt es sich stets um das Weiterreissen und Anhaften von Zellkolonien. Zellkolonien sind — so scheint es — fähig, der zytolytischen Wirkung des Liquors solange zu widerstehen, bis sich das Stroma bildet und so die zur Geschwulst-

bildung nötigen Bedingungen geschaffen werden. — Die aus dem Zellkollektiv herausgerissene, disjunctierte Gliomzelle verliert nicht ihre Vermehrungsfähigkeit: einzelne Zellen von Geschwulstgewebekulturen, die aus dem Kollektiv herausgerissen waren, behielten ihre selbstständige Lebensfähigkeit und wuchsen weiter (*Buckley*). In den Liquor gelangte einzelne Zellen sind daher nicht wegen des Mangels der Vermehrungsfähigkeit, sondern infolge der zytolytischen Wirkung des Liquors unfähig, anzuhaften und sich zu vermehren. Das Entscheidende bei Liquormetastasen ist, dass grössere Mengen der Geschwulst in den Liquorraum eindringen und dadurch auf einmal grössere Zellmassen in den Liquor gelangen. Die Häufigkeit und Ausbreitung der Gliom-Liquormetastasen hängt nicht von der zytologischen Malignität, sondern ausschliesslich davon ab, ob das Gliom die äussere oder innere Hirnoberfläche erreicht. Auch benigne Gliome bilden Liquormetastasen, wenn sie die Hirnoberfläche erreichen (z. B. Oligodendrogliom, *Russel* und *Cairns*, *Martin* sowie eigene Beobachtung).

Im übrigen verbreiten sich Gliome nicht nur perivaskulär nach dem subarachnoidalen Raum zu, sondern auch umgekehrt vom subarachnoidalen Raum her in Richtung auf die Hirnsubstanz. Ich konnte einen Fall beobachten, wo das Medulloblastom des Kleinhirns sich vom Subarachnoidalraum perivaskulär bis in die Grosshirnrinde erstreckte. Erwähnenswert ist, dass der Chromatingehalt der Medulloblastom-Zellkerne, die in die Rinde gelangt waren, geringer war als im zerebellaren, ursprünglichen Teil der Geschwulst. Die zytologische Struktur der Gliomzellen war also durch Milieuwirkungen beeinflusst worden. *Züpfkin* berichtet über ähnliche Beobachtungen. Übrigens liegen auch bei Gehirnmastasen von Karzinomen andere histologische Verhältnisse vor als bei der Originalgeschwulst. (*Goł'dina*). In unserem Fall von Glioblastoma multiforme war die Geschwulst auf der medialen Hirnoberfläche in den Subarachnoidalraum eingebrochen, darin in weite Gebiete gekrochen und im Sulcus Rolandi in die Rindensubstanz eingedrungen, wobei sie die Piagliamembrana durchbrach.

Gliomzellen können nicht nur die Membrana perivascularis gliae bzw. die Piagliamembrana durchdringen, sondern auch das gesamte adventitiale Bindegewebe, ja selbst die Media. In zahlreichen Fällen beobachteten wir Gliomzellen unmittelbar unter dem Endothel nicht nur in Kapillaren, sondern auch in solchen grösseren Gefässen, die über eine Media verfügen. *Scherer* berichtete über ähnliche Beobachtungen. Es scheint indessen, dass die Zellen intrazerebraler Gliome nicht fähig sind, durch das Endothel hindurchzudringen; die Zellen der zerebralen Mastasen von Karzinomen und Hypernephromen gelangen bis in die Kapillaren. Bei den in Fällen von Glioblastoma multiforme häufigen sog. Glomerulusbildungen (extravasale Endothelwucherung) begegneten wir mehrfach, von Endothelzellen umgebene Geschwulstzellen, doch umgaben in diesen Fällen die wuchernden Endothelzellen die Geschwulstzellen; die

Lumen dieser Glomeruli stehen mit den Mutterkapillaren meist nicht in Verbindung (*Horányi*). Intravasal habe ich Gliomzellen niemals antreffen können. Fast sämtliche sich mit dieser Frage befassende Autoren sind zur selben Feststellung gelangt (*Ranke, Councilman, Chiovenda, Henschen, Mallory, Uyematsu, Elvidge, Penfield* und *Cone, Kino*). In der mir zur Verfügung stehenden Gliomliteratur werden intravasale Geschwulstzellen nur in zwei Arbeiten erwähnt, und zwar von *Willis* und *Lehoczy* u. *Sai-Halász*. *Willis* erwähnt in seiner bekannten Monographie über die Metastasenbildung maligner Geschwülste, dass eine neoplastische Invasion der Gefäße bei Zerebraltumoren sehr selten sei (S. 187). Indessen veröffentlicht *Willis* keine einzige diesbezügliche Abbildung und erwähnt auch nicht, bei welcher Art von Gliomen er Gliomzellen intravasal gesehen habe. *Lehoczy* und *Sai-Halász* glauben intrakapillar Ependymomazellen festgestellt zu haben. Wenn seltene Ausnahmen vielleicht auch vorkommen, so dürfte doch die Feststellung nicht weit von der Wahrheit stehen, dass *Zellen intrazerebraler Gliome nicht fähig sind, das Gefässendothel zu durchdringen*. Dies bezieht sich übrigens auch auf experimentelle Gliome: selbst die Zellen der am meisten malignen experimentellen Rattengliome bilden keine Metastasen bzw. dringen nicht in die Kapillaren ein (*Zimmermann* und *Arnold*).

Diese Erfahrung ist von drei Gesichtspunkten aus auffallend: a) Die Kapillaren maligner Gliome sind zum überwiegenden Teil Neubildungen und bestehen lediglich aus Endothel und etwas adventitiellem Bindegewebe (*Horányi*). Daneben weisen sie zahlreiche sinusoide Erweiterungen und aneurysmaartige Ausbuchtungen auf. Aus allen diesen Gründen wäre es zu erwarten, dass die Geschwulstzellen die Kapillaren leicht durchdringen. b) Die bei degenerativen Prozessen und Nekrosen des Nervengewebes entstehenden Phagozyten und Körnchenzellen gliogenen Ursprungs dringen leicht durch die Endothelzellen der Kapillaren. Im Gebiet von Erweichungen bin ich mehrfach intrakapillar gelagerten Körnchenzellen begegnet. *Ferraro* sah in drei Fällen von diffuser Sklerose (alle drei gehörten derselben Familie an) Myelinfärbung ergebende Substanzen phagozytierende Gliazellen, und diese Gliazellen fanden sich nicht nur in den marginalen Gliakammern, sondern auch im Gefässlumen. Gliazellen können also das Gefässendothel durchdringen. Nachdem jedoch die Körnchenzellen des Nervensystems in der überwiegenden Mehrzahl Mikroglia-Ursprungs sind und daher nicht zu jenem GlIASystem gehören, dessen Zellen in den Gliomen vorkommen und nur zum kleineren Teil von Oligodendroglia herkommen, gilt diese Feststellung nur cum grano salis. Es ist interessant, dass sich in der Umgebung der in malignen Gliomen häufigen Nekrosen recht zahlreiche Körnchenzellen beobachten lassen (die wahrscheinlich teils aus den Gliazellen präexistenten Nervengewebes, teils durch Differenzierung der Gliomzellen entstehen); intrakapillar habe ich jedoch innerhalb der Gliome bisher keine Körnchenzellen entdecken können. c) Während die Zellen der intrazerebralen Gliome nicht dazu fähig sind, vermögen die extrazerebralen Gliomzellen die

Endothelzellen zu durchdringen. So teilte z. B. *Köhlmeier* den Fall eines 38 jährigen Mannes mit, bei dem aus der parietookzipitalen Region ein Astrozytom entfernt wurde; infolge von Rezidiven musste Patient noch zweimal operiert werden. Bei der Sektion war das subkutane Bindegewebe in der Gegend der Trepanationsöffnung sarkomatös mit Gliomzellen infiltriert. Die Geschwulstzellen waren an mehreren Stellen in die Gefäße eingebrochen, zahlreiche mit Geschwulstzellen gefüllte Venen wurden beobachtet. Im intrazerebralen Teil der Geschwulst fanden sich intravasal keine Tumorzellen. Im Fall von *Mittelbach* war das auch die Dura infiltrierende Gliom in die Sinuse eingedrungen. In dem von *Novotny*, *Kraus* und *Zeitlhofer* mitgeteilten Fall hatte das die Haut infiltrierende Gliom in den Halslymphknoten Metastasen gebildet, und hier waren Gliomzellen auch in den Lymphgefäßen zu beobachten. Bei dem von *Askanazy* veröffentlichten Fall handelte es sich um eine kongenitale Hirnhernie. In der Lunge fanden sich mehr als 50 aus Gliagewebe bestehende Knötchen. Die Gliazellen waren in die Lymphgefäße eingedrungen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Zellen intrazerebraler Gliome das Gefässendothel nicht zu durchdringen vermögen, die Zellen extrazerebraler Gliome jedoch hierzu fähig sind. Dieses verschiedene Verhalten können wir vorläufig nicht erklären. Vielleicht hängt es mit der Durchlassungsfähigkeit der intrazerebralen Gliomgefäße zusammen. Möglicherweise spielt auch der Permeabilitätsfaktor (*Balitzkij*, *Glusman*) hierbei eine Rolle. Nach *Broman* weisen die Gefäße von Hirngeschwulsten andere Permeabilitätsverhältnisse auf als die übrigen Gefäße des Gehirns. Laut *Horányi* sind die Hirngeschwulstgefäße in ihrem biologischem Verhalten von dem der übrigen Hirngefäße unabhängig. *Askanazy* meint, dass die Endothelzellen von Hirngeschwulstgefäßen eine größere Menge aktives Dijodfluorescein anhäufen als die Gefäße des Hirngewebes, woraus er auf veränderte Eigenschaften der Endothelzellen von Hirngeschwulstgefäßen folgert.

Die Erfahrung, dass die Zellen intrazerebraler Gliome das Gefässendothel nicht durchdringen, spielt vielleicht in der Frage der Gliom-Metastasen eine Rolle. Bekanntlich verursachen intrazerebrale Gliome nur ganz ausnahmsweise Metastasen in anderen Teil endes Organismus; maligne Meningiome und Hämangioblastome führen häufiger zu Metastasen (*Kenneth* und *Grafton*). Von der Mehrzahl der als Gliommetastasen publizierten Fälle stellte es sich heraus, dass es sich bei der Hirngeschwulst um die Metastase handelte und die Primärgeschwulst sich im Organismus anderswo, meist in der Lunge befand. So teilte z. B. *Davis* einen Gliomfall mit Metastasen in verschiedenen Organen mit. Nachdem *Bailey* die Präparate von *Davis* nachgeprüft hatte, stellte er fest, dass es sich um eine melanosarkomatöse Hirnmetastase handelte (*Cushing* und *Bailey*: Die Gewebsverschiedenheiten der Hirngliome, 1930, Jena, S. 105). Auch heute wissen wir noch nicht, weshalb intrazerebrale Gliome keine Metastasen verursachen. Einige Autoren dachten an die Möglichkeit, dass sich Gliomzellen in anderen Organen,

in einem anderem Mesenchym nicht vermehren, kein Stroma bilden können (*Willis, Henschen*). Doch gegen diese Hypothese sprechen folgende Tatsachen: a) Sympathikoblastome bilden in anderen Teilen des Organismus Metastasen. b) Ektopische Gliome, die nicht im Hirn, sondern z. B. in der Nase oder auf dem Os coccygeum (*Mallory*) sitzen, bilden Metastasen in den umgebenden Lymphknoten. Das Gliomgewebe vermag sich also auch im Bindegewebe anderer Organe zu vermehren. c) Falls während einer Operation Gliomzellen in das subkutane Bindegewebe gelangen, haften sie dort an und bilden eine lokale Geschwulst (*Martin, Bailey, Köhlmeier*). Das über der Trepanationsöffnung befindliche subkutane Bindegewebe kann vom dort eingedrungenen Astrozytom oder Glioblastoma multiforme sarkomatös infiltriert werden (*Köhlmeier*, eigene Beobachtung). d) Experimentelle Hirngeschwülste verursachen keine Metastasen (*Zimmermann und Arnold, Sabad, Seligman und Shear, Horányi*). Wenn man jedoch das experimentelle Gliom z. B. einer Maus unter die Haut einimpft, so bleibt es dort haften und wächst gewaltig an. Nach *Zimmermann und Arnold* ist es geradezu auffallend, wie leicht und rasch die experimentellen Gliome der Maus in ihrer Bauchwand oder im Peritoneum wachsen. Kurz zusammengefasst: Gliomzellen sind fähig, sich in anderen Organen zu vermehren und ein Stroma zu bilden. Das Fehlen von Gliommetastasen ist also nicht auf eine allgemeine oder lokale Geschwulstgewebeimmunität zurückzuführen.

Nach einzelnen Autoren (*Willis*) bilden Gliome vielleicht deshalb keine Metastasen, weil das Gehirn keine Lymphgefäße enthält. Zwar begegnen wir in der Literatur auch der Auffassung, wonach der mit dem Subarachnoidalraum angeblich in Verbindung stehende sog. Virchow-Robin-Raum als das Lymphsystem des Hirns zu betrachten ist, doch besitzt — wie wir gesehen haben — diese Ansicht keinerlei morphologische Grundlage. Nachdem in den übrigen Teilen des Organismus maligne Geschwülste, in erster Linie jedoch Karzinome, die Metastasen über das Lymphgefäßsystem bilden, besteht die Möglichkeit, dass dieser Faktor tatsächlich eine Rolle bei dem Umstand spielt, dass intrazerebrale Gliome keine Metastasen bilden. Doch ist dies höchstens einer der Faktoren. *Zülch* meint, dass vielleicht die intrakranialen Druckverhältnisse für das Fehlen der Gliommetastasen verantwortlich sind. Indessen erklärt er nicht, an welche Mechanismen er denkt bzw. auf welche Weise der intrakranielle Druck die Eindringungsfähigkeit der Gliomzellen in die Gefäße zu beeinflussen vermag.

Unsererseits halten wir es für möglich, dass eine der Ursachen für das Fehlen der Gliommetastasen die Tatsache ist, dass die Gliomzellen unfähig sind, das Gefäßendothel zu durchdringen. Die Zellen intrazerebraler Gliome dringen nicht durch das Endothel und bilden keine Metastasen. Die Zellen extrazerebraler Gliome dringen in die Gefäße ein und bilden Metastasen. In dem oben schon erwähnten Fall von *Köhlmeier* fanden sich im rechten unteren Lungenlappen subpleural zwei aus Gliomgewebe bestehende Knötchen von Erbsengröße; diese

setzten sich histologisch aus ähnlich differenzierten Gliomzellen zusammen als das zerebrale Primärgliom. Nach der Ansicht *Köhlmeiers* waren die Lungenmetastasen hämatogenen Ursprungs. In dem schon erwähnten Fall von *Mittelbach* erstreckte sich auch das die Stirnlappen infiltrierende Glioblastoma multiforme in die Dura und drang in den Sinus ein. In sämtlichen Lungenlappen — mit Ausnahme des rechten unteren Lappens — fanden sich zahlreiche kleine Geschwülste von Haselnussgrösse, die ebenfalls aus den für Glioblastoma multiforme charakteristischen Zellen bestanden. *Mittelbach* erwähnt, dass auf dem Kongress Deutscher Pathologen in Rostock die Gliomnatur ihres Falles in Zweifel gezogen wurde, weshalb sie diesen Fall nochmals mit besonderer Sorgfalt überprüfte. Auf Grund ihrer Beschreibung ist die Diagnose Gliom akzeptierbar. *Askanazy* fand im Falle einer vorderen Hirnhernie in der Lunge mehr als 50 aus Gliagewebe bestehende Knötchen. Diese sind seiner Ansicht nach hämatogen entstanden. Auch im Falle von *Hückel* gelangten die Gliazellen aus der vorderen Hirnhernie in die Blutbahn und bildeten in der Lunge ektopische Knoten. *Mallory* beobachtete über dem Os coccygeum ein Gliom, dessen Zellen in das Lymphgefässsystem eingedrungen waren und in den umgebenden Lymphknoten Metastasen gebildet hatten. — Wahrscheinlich fördert die Traumatisierung der Gefässe in Falle mehrerer Operationen die Bildung von Metastasen. So musste z. B. in dem von *Illyd-James* und *Paget* mitgeteilten Fall das Oligodendrogliom der linken Parietalseite wegen Rezidiven viermal operiert werden. Bei der Sektion fanden sich Oligodendrogliom-Metastasen an der Pleura, im linken unteren Lungenlappen sowie im rechten Femurkopf. Dieser Fall demonstriert gleichzeitig auch, dass die Metastasenbildung beim Gliom nicht vom histologischen Differenzierungsgrad abhängt, da ja das Oligodendrogliom zu den am meisten differenzierten Gliomen zählt.

Aus dem Gesagten darf vielleicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass die intrazerebralen Gliome neben andern Ursachen vielleicht deshalb in anderen Teilen des Organismus keine Metastasen bilden, weil sie nicht in die Gefässe eindringen. Naturgemäss darf dies bestenfalls als einer der Faktoren im komplizierten Prozess der Metastasenbildung betrachtet werden (*Kellner, Haranghy, Terestschenko, Lebedjinskaja* und *Solowjew*).

4. Eine wichtige Verbreitungsart der Gliome ist die *Metastasenbildung über den Liquor* an irgendeinem entfernteren Punkt der inneren oder äusseren Liquoroberfläche. Wenn ein malignes oder auch ein sog. benignes Gliom in den Subarachnoidalraum eindringt, können die vom Liquor (meist in mit dem Liquorkreislauf identischer, manchmal aber auch in entgegengesetzter Richtung) verschleppten Gliomzellen anhaften, und zwar am häufigsten zwischen den Fasern der Cauda equina, und zur Bildung von Gliomknötchen führen. Diese Liquormetastasen sind von grosser praktischer Bedeutung, da z. B. die Infiltration der Rückenmarkswurzeln Schmerzen verursachen kann. Interessanterweise können jedoch die hinteren Wurzeln in bedeutendem Masse von Gliomzellen infiltriert sein,

ohne dass der Patient im entsprechenden Dermatom Schmerzen empfindet.. Dies ist um so auffallender, als karzinomatöse, melanosarkomatöse oder myelomatöse Metastasen äusserst heftige, fast unerträgliche Schmerzen hervorrufen.. Nach unseren Erfahrungen dringen weder Gliom- noch Karzinom-Metastasen an den bindegewebigen Septen der hinteren Wurzeln weit in das Innere der Fasciculi ein, so dass der erwähnte Unterschied im Auftreten des Schmerzes nicht mit den Verschiedenheiten der Infiltrationsart erklärt werden kann.. Wahrscheinlich erzeugen die karzinomatösen Infiltrationen die starken Schmerzen durch ihre unmittelbare irritative Wirkung oder durch die Blockierung des Gefässsystems. — Die histologische Struktur der Liquormetastasen weicht oft von derjenigen der Primärtumoren ab. So sahen wir z. B. ein in den Subarachnoidalraum eingedrungenes Glioblastom multiforme, das in der spinalen Meninx sehr bedeutende Metastasen gebildet hatte (Abb. 4 und 5). Die weichen Hirnhäute waren von den Gliomzellen diffus infiltriert worden. Zwischen den Zellen fanden sich retikuläre und kollagene Fasern in grösserer Menge, obwohl im Originaltumor retikuläre und kollagene Fasern lediglich in der Umgebung der Gefässe und in der Organisation der Nekrosen beobachtet werden konnten. In den Metastasen waren also die Glioblastomzellen von proliferativer Wirkung auf das Bindegewebe. Das Milieu vermag demnach nicht nur die morphologische Struktur der Geschwulstzellen, sondern auch ihre biologischen Eigenheiten zu beeinflussen.

5. Eine selten vorkommende Verbreitungsart der Gliome ist schliesslich das Weiterdringen per continuitatem auf der Hirn- oder der ventrikulären Oberfläche; *Groff* spricht von einer Distanzextension (»extension at a distance«). In diesen Fällen bildet das an die Oberfläche gedrungene Gliom entferntere Metastasen nicht über den Liquor, sondern dringt durch fortgesetzte Zerteilung auf der Oberfläche per continuitatem weiter. *Groff* sah ein Pinealom, das sich in dieser Weise auf der ventrikulären Oberfläche verbreitete; auch ich hatte in einem Fall von Pinealom Gelegenheit zu beobachten, wie die gesamte Kammeroberfläche von Geschwulstzellen bedeckt war. *Martin*, *Kvan* und *Alpers*, *Greenfield* und *Robertson* sahen diese Verbreitungsart bei Oligodendrogliom, *Cairns* und *Russel* bei Medulloblastom.

Zusammenfassung

1. Im Zentralnervensystem können sich Gliome auf folgende Weise verbreiten; über die Spalten der Zellen bzw. Fasern, über das perivaskuläre Bindegewebe der Gefässe und über den Liquor.
2. Bei den Hirngefässen lassen sich sog. Virchow-Robin-Räume nicht nachweisen.
3. Gliomzellen sind fähig, die Pia-glialmembrana zu durchdringen.
4. Die Zellen intrazerebraler Gliome vermögen das Gefässendothel nicht zu durchdringen, die Zellen extrazerebraler Gliome jedoch sind dazu fähig.
5. Einer der Gründe dafür, dass intrazerebrale Gliome in anderen Teilen des Organismus keine Metastasen bilden, dürfte vielleicht darin zu suchen sein, dass die Zellen dieser Gliome das Gefässendothel nicht zu durchdringen vermögen. Naturgemäss ist dieser Umstand höchstens einer der Faktoren im komplizierten Prozess der Metastasenbildung.

LITERATUR

1. *Askanazy, M.*: (1908) Arb. path. Inst. Tübingen 6, 433 und (1914) 9, 147.
2. *Balitzkij, K.* (1949) Meditschni Journ. 19, 131 (Onkologia II).
3. *Bassoe, D. u. Hassin, G. B.*: (1919) Arch. Neur. Psych. 2, 24.
4. *Broman, L.*: (1944) Acta med. Scand. 118, 79.
5. *Buckley, R. C.*: (1929) Amer. J. Path. 5, 467.
6. *Chiovenda*: zit. nach Henschen.
7. *Councilman*: zit. nach Henschen.
8. *Cüpkün, L. B.*: (1951) Vopr. Neirochir. 1, 32.
9. *Davis, L. E.*: (1928) Ann. Surgery 78, 8.
10. *Elvidge, A., Penfield, W. u. Cone, W.*: (1937) Res. Publ. Ass. ner. ment. Dis. 16, 107.
11. *Ferraro, A.*: zit. nach Schaltenbrand und Bailey.
12. *Gluszman, F. A.*: (1949) Meditschni Jour. 119, 42. (Onkologia II.)
13. *Goł'dina, B. C.*: (1949) Arch. Path. 3, 65. (Onkologia 1951).
14. *Grenfield, J. G. u. Robertson, E. G.*: (1931) Brain 43, 330.
15. *Groff, R. A.*: (1937) Amer. J. Cancer 29, 651.
16. *Haranghy, L.*: (1952) Körbonctan IV, Budapest (Ung.).
17. *Hasenjäger, Th.*: (1939) Arch. f. Psychiatr. 110, 605.
18. *Hassin, G. B.*: (1948) Histopathology of the Peripheral and Central Nerv. Syst., Chicago.
19. *Held, H.*: (1909) Monatsschr. Psychiatr. 26, 1.
20. *Henschen, F.*: (1934) Verh. deutsch. Path. Ges. S. 8.
21. *Horányi, B.*: (1952) Orvosi Hetilap 12; (1952) Kísérletes Orvostudomány 2; (1952) M. T. Akad. Orvosi Osztályközlemények III, 481. (Ung.)
22. *Hückel, R.*: (1929) Verh. deutsch. Path. Ges. 24, 272.
23. *Jakob, A.*: (1927) Anatomie und Histologie des Grosshirns, Leipzig.
24. *Illyd-James, I. G. u. Paget, W.*: (1951) Brit. J. Surg. 39, 56.
25. *Kellner, B.*: (1940) Z. f. Krebsforsch. 51, 36; (1952) Acta Morphologica II, 81.
26. *Kenneth, R. u. Grafton, J.*: (1943) Amer. Surg. 118, 343.
27. *Kino, F.*: (1938) Z. Neur. 160, 257.
28. *Köhlmeier, W.*: (1942) Virchows Arch. 308, 51.
29. *Kvan, S. T. u. Alpers, J. B.*: (1931) 26, 297.
30. *Lebedjinskaja, S. I. u. Solowjew, A. A.*: (1951) Klinitscheskaja Med. 3, 11.
31. *Lehoczy, T. u. Sai-Halász, A.*: (1951) Monatsschr. Psychiatr. 21, 376.
32. *Mallory, F. B.*: (1925) Principles of Pathologic Histology, Chicago.
33. *Martin, J. P.*: (1931) Brain, 54, 331.
34. *Merzbacher, L.*: (1909) Nissl's Arbeiten 3, 1.
34. *Mittelbach, M.*: (1935) Beitr. path. Anat. 95, 538.
35. *Novotny, K., Kraus, B. u. Zeithofer, J.*: (1951) Wiener Z. f. Nervenheilk. 4, 520.
36. *Peers, J. H.*: (1940) Amer. J. Path. 16, 799.
37. *Ranke, O.*: (1911) Z. Neur. 5, 690.
38. *Russel, D. u. Cairns, H.*: (1931) Brain 54, 377.
39. *Russel, D. u. Bland, J. O. W.*: (1933) J. Path. Bact. 36, 273 u. (1934) 39, 375.
40. *Sabad, L. M.*: (1949) Szovj. Orvt. Besz. 1, 21 (Ung.)
41. *Seligman, A. M. u. Shear, M. J.*: (1939) Amer. J. Cancer 37, 364.
42. *Spilmeyer, W.*: (1922) Histopathologie des Nervensystems, Berlin, Springer.
43. *Schaffer, K.*: (1926) Über das morphologische Wesen und die Histopathologie der hereditär-systematischen Nervenkrankheiten, Berlin, Springer.
44. *Schaltenbrand, J. u. Bailey, P.*: (1928) Journal f. Psych. u. Neu 35, 199.
45. *Scherer, H. J.*: (1933) Virchows Arch. 291, 322; (1935) J. belge Neur. 35, 12; (1940) Brain 63, 1; (1940) Amer. J. Cancer 40, 159.
46. *Scherer, H. J. u. De Busscher*: (1937) J. belge Neur. 37, 299.
47. *Strelinskaja, T. M.*: (1950) Vopr. Neirochir. 3, 44.
48. *Terestschenko, J. P.*: zit. nach Lebedjinskaja u. Solowjew.
49. *Virchow, R.*: (1851) Virchows Arch. 3, 14.
50. *Willis, R. A.*: (1934) The Spread of Tumors in the Human Body, London.
51. *Uyematsu, S.*: (1921) J. Nerv. Ment. Dis. 53, 81.
52. *Zimmermann, H. M. u. Arnold, H.*: (1941) Cancer Research, 1, 919.
53. *Zülch, K. J.*: (1951) Die Hirngeschwülste, Leipzig, Barth.

О ПУТЯХ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ГЛИОМ

Б. Гораньи

Резюме

1. В центральной нервной системе глиомы могут распространяться следующими путями: Через щели, находящиеся между клетками и волокнами, через периваскулярную ткань, а также через спинномозговую жидкость.

2. Вокруг мозговых сосудов так называемые «пространства Вирхова-Робина» не обнаруживаются.

3. Клетки глиом могут проникать через глиозную оболочку мягкой мозговой оболочки.

4. Клетки расположенных внутри мозга глиом не способны проникать через эндотелиальный слой сосудов, но клетки глиом расположенных вне мозга способны проникать через эндотель.

5. Одной из причин, из-за которых глиомы, расположенные внутри мозга, не образуют метастазы в других частях организма, возможным является то обстоятельство, что клетки этих опухолей не проникают через эндотель сосудов. Разумеется, что это обстоятельство только один из многочисленных факторов, влияющих на сложный процесс образования метастаз.