

Beitrag zur Morphologie und Enzymhistochemie experimenteller Tumoren des Zentralnervensystem der Ratte

I. Morphologische Befunde

D. STAVROU

Institut für Onkologie und Neuropathologie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München (Vorstand: Prof. Dr. E. Dahme)

Eingegangen am 26. November 1969

Morphology and Enzyme Histochemistry of Experimental Brain Tumors in Rats

I. Morphological Findings

Summary. CNS-tumors were induced experimentally in two groups of adult Sprague-Dawley-rats, each consisting of 80 animals, by s. c. administration of 50 mg/kg/week phenyl-dimethyl-triacene (group A) and per os administration of 6 mg/kg twice weekly 1-methyl-1-nitroso-urea (group B). The average induction period in group A was about 185 days, in group B, however, about 430 days. Based upon morphological and biological criteria the tumors were grouped into a) primary isomorphic gliomas (29), b) primary heteromorphic gliomas [mixed gliomas (48)], c) polymorphic gliomas (27) and d) ependymomas (7). The relationship between subependymal cell layers, carcinogenic influences, and blastomatisation was taken into special consideration.

Zusammenfassung. Bei zwei Gruppen von je 80 adulten Sprague-Dawley-Ratten beiderlei Geschlechts wurden wöchentlich 50 mg/kg KG Phenyl-dimethyl-triazene s.c. (Gruppe A) und zweimal wöchentlich 6 mg/kg KG N-Methyl-N-nitroso-harnstoff p.o. (Gruppe B) appliziert. Nach einer durchschnittlichen Induktionszeit von 185 bzw. 430 Tagen entwickelten die Tiere 116 ZNS-Tumoren, die mit Ausnahme von fünf vorläufig unklassifizierten Tumoren als primär isomorphe Gliome (29), primär heteromorphe Gliome (Mischgliome) (48), polymorphe Gliome (27) und Ependymome (7) klassifiziert werden konnten. Das morphologische bzw. biologische Verhalten dieser Tumoren wird erörtert und die Frage des Verhaltens des subependymären Glialagers unter Einwirkung neurotroper Carcinogene diskutiert.

Key-Words: Experimental Brain Tumor — Morphology.

Zum Studium grundlegender neuroonkologischer bzw. neuroonkogenetischer Probleme hat sich die Anwendung von Resorptiv-Carcinogenen mit neurotroper Wirkung, wie sie von Druckrey, Ivanković u. Preussmann (1964, 1967) eingeführt wurde, als besonders geeignet erwiesen.

Über die Morphologie sowohl postnatal als auch diaplacentar erzeugter Tumoren des Nervensystems wurde wiederholt berichtet (Thomas u. Kersting, 1964, 1968; Kleihues et al., 1968, 1969; Stroobandt u. Brucher, 1968; Güthert et al., 1968; Schreiber et al., 1969; Stavrou, 1969a, 1969b). Hingegen sind Mitteilungen über systematische biochemische bzw. topochemische Untersuchungen an solchen Tumoren bislang noch spärlich (Stavrou u. Dahme, 1969; Stavrou, 1969a, 1969b).

Der vorliegenden Untersuchung liegt das vergleichende morphologische und enzymhistochemische Studium experimenteller ZNS-Tumoren der Ratte — die postnatal durch unterschiedliche Methoden induziert werden konnten — zugrunde.

Unser Interesse gilt ferner dem Verhalten der subependymären Glia unter dem Einfluß von verschiedenen neurotrophen Carcinogenen und ihrer Beziehung zu den induzierten Hirntumoren.

Material und Methodik

Als Versuchstiere dienten 160 adulte, konventionelle Sprague-Dawley-Ratten beiderlei Geschlechts, die aus einer Versuchstierzucht bezogen wurden. Die Tiere wurden einzeln in Makrolon®-Käfigen, Typ 3, gehalten, wobei Standarddiät (Altromin® R-15) und Wasser ad libitum zur Verfügung standen. Der durch Tageslicht optimal belichtete Versuchstierstall wies eine Temperatur von 23–25°C und eine relative Feuchtigkeit von 40–45% auf.

Aus dem Versuchstierkollektiv wurden 2 Gruppen gebildet:

Gruppe A. 80 Ratten wurden nach den Angaben von Druckrey, Ivanković u. Preussmann (1967) einmal wöchentlich 50 mg/kg KG Phenyl-dimethyl-triazen (Kp 114°C bei 11 Torr)¹ subcutan im Sacralbereich appliziert.

Die mittlere Induktionszeit betrug 185 (149–292) Tage bei einer mittleren Gesamtdosis von 445 (285–620) mg/Tier.

Gruppe B. Den 80 Tieren dieser Gruppe wurden in Anlehnung an die Angaben von Thomas, Sierra u. Kersting (1967) 6 mg/kg KG N-Methyl-N-nitroso-harnstoff p.o. zweimal wöchentlich verabreicht. Die dem jeweiligen Körpergewicht entsprechende Substanzmenge wurde in 10 ml Leitungswasser, das mit primärem Natriumphosphat auf pH 6,2 eingestellt wurde, gelöst und den Tieren als „Trinkwasser“ angeboten, nachdem ihnen 12 Std zuvor das Trinkwasser entzogen worden war.

Die mittlere Induktionszeit betrug 430 (353–570) Tage bei einer mittleren Gesamtdosis von 340 (270–410) mg/Tier.

Als Fixationsmedium diente größtenteils 4%iges neutrales Formol, das 1,5% NaCl enthielt. Nur in einigen wenigen Fällen wurde die Perfusionsfixation mit Glutaraldehyd durchgeführt.

An Färbungen wurden routinemäßig H.-E., Kresylechtviolett- und Luxol-Fast-Blue-Färbung durchgeführt. Ferner kamen die Bindegewebsfärbung nach Masson-Goldner, die Metallimprägnationen nach Wilder, Bodian, Descalzo (1963) und Globus sowie die Oligodendrogliaimprägnation nach Meller (1963) zur Anwendung.

Ergebnisse

Die bei beiden Gruppen induzierten Tumoren des Nervensystems (NS) sind in Tab. 1 aufgeführt.

Tabelle 1
Lokalisation von 181 experimentell erzeugten neurogenen Tumoren bei der Ratte

	Hirn	Rückenmark	Nerven	Total
Gruppe A	42	3	56	101
Gruppe B	65	6	9	80
Total	107	9	65	181

Klinisches Bild. Die klinische Manifestation der ZNS-Tumoren zeigt sich in zunehmender Appetitlosigkeit, Kachexie, Apathie, Hyperaesthesie im Bereich der Kopfhaut, struppigem Haarkleid und serösem Augen- und Nasenausfluß, verbunden mit einem inspiratorischen Stridor. Später kommen Gleichgewichtsstörungen, Exophthalmus, Nystagmus, Paresen bzw. Paraplegien — oft vergesellschaftet mit Incontinentia urinae — Blasenlähmung und hämor-

¹ Herrn Prof. Dr. R. Huisgen, Vorstand des Instituts für Organische Chemie der Universität München, sowie seinem Mitarbeiter, Herrn Doz. Dr. R. Grashey, sei für die Überlassung des Carcinogens herzlichst gedankt.

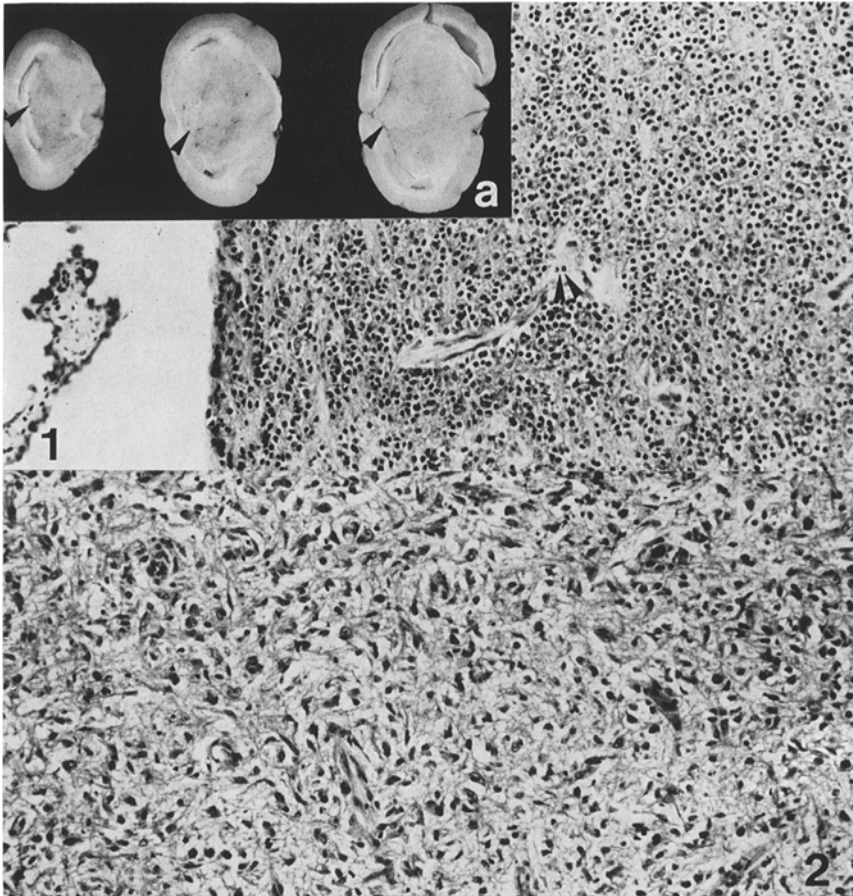


Abb. 1. Grauweißes (a, /), subependymär lokalisiertes, primär isomorphes Gliom (Oligodendrogliom 1) mit vereinzelt Mitosen (↑ ↑) und sog. „Honigwaben“. Kresylechtviolett, 120 ×

Abb. 2. Primär isomorphes Gliom (Astrocytom I) aus fibrillären Astrocyten bestehend. H.-E., 120 ×

rhagische Cystitis hinzu. Häufig sind bei den Tumorträgern vorübergehend aggressives Verhalten und Automutilationen zu beobachten. Vom Auftreten der klinischen Symptome bis zum Tode vergehen in der Regel nur wenige Tage.

Makroskopischer Befund. Wie aus Tab.1 hervorgeht, wurden insgesamt 116 ZNS-Tumoren beobachtet, die folgendes makroskopisches Bild bieten: In der Regel handelt es sich um unscharf begrenzte, graubraune, gut vascularisierte Tumoren, deren zentrale Abschnitte von Cysten mit rötlich-gelbem Inhalt und gelblichen Nekrosen durchsetzt sind. Zu einem geringen Teil sind sie grauweiß-graugelblich und weisen vereinzelt Blutungen und Nekrosen auf (Abb.1 a, 3 a und 6 a).

Sie treten solitär oder multipel auf und sind in der Regel in bestimmten Hirnregionen lokalisiert. Als Prädilektionsareale des Großhirns erweisen sich die sub-

ependymären Regionen der Seitenventrikel — vornehmlich jene der Vorderhörner (Abb. 1 und 4) —, die Hippocampusformation, das Corpus amygdaloideum und das subcorticale Marklager im Bereich der Mantelkante bzw. insbesondere das Corpus callosum. Obwohl die infratentoriellen ZNS-Tumoren zahlenmäßig weit unter den supratentoriellen stehen, ist eine Bevorzugung des Marklagers des Kleinhirns und der Medulla oblongata festzustellen.

Mikroskopischer Befund. Lichtmikroskopisch lassen sich die induzierten ZNS-Tumoren vornehmlich auf Grund cytologischer und architektonischer Kriterien — wie sie von Zülch (1956) ausgearbeitet wurden — in Gliome (104), Ependymome (7), Hypophysentumoren (4) und Sarkome (5) einteilen, von denen allerdings hier nur die Gliome und die Ependymome besprochen werden sollen.

1. Gliome

Nach formalpathogenetischen Gesichtspunkten können die erzeugten Gliome in primär isomorphe, primär heteromorphe und polymorphe Gliome unterteilt werden (Tab. 2).

Tabelle 2
Vorläufige Klassifikation von 104 experimentell erzeugten Gliomen bei der Ratte

	Anzahl	%
1. Primär isomorphe Gliome	29	27,9
a) Oligodendrogliom I und II	(21)	(20,3)
b) Astrocytom I und II	(8)	(7,6)
2. Primär heteromorphe Gliome I und II	48	46,2
3. Polymorphe Gliome	27	25,9
Total	104	100,0

I. Primär isomorphe Gliome

a) *Oligodendrogliome (Oligodendrogliome I und II).* Diese Gruppe umfaßt 21 zellreiche Tumoren, die zunächst (Oligodendrogliome I) aus kleinen isomorphen, cytoplasmaarmen Zellen bestehen, deren runder Zellkern besonders chromatinreich erscheint. In den Tumorrandarealen formieren sich die Tumorzellen einerseits in parallel verlaufenden Reihen — offensichtlich entlang hirneigener Fasersysteme — und andererseits um präexistente, gut erhaltene Ganglienzellen („Satellitose“). Als typische Architektur ist ferner die Bildung von „Honigwabenn“-Strukturen zu nennen, die allerdings häufig vermißt werden. Die Vascularisation wird in diesem Stadium hauptsächlich von capillären Gefäßen besorgt und weist keine wesentlichen Unterschiede gegenüber dem normalen Hirngewebe auf (Abb. 1).

In ihrer weiteren Entwicklung (Oligodendrogliom II) neigen diese Tumoren zur Polymorphie und weisen vereinzelte riesenzellähnliche Bildungen, eine höhere Mitoserate sowie — zumindest stellenweise — infiltratives Wachstum auf (Abb. 3). Es treten girlandenartige Capillarproliferationen auf, die teilweise mit ausgeprägten straßenartigen Nekrosen vergesellschaftet sind. Die Tumorzellen sind um diese landkartenähnlichen Nekrosen, vor allem im Nissl-Präparat, stärker tingiert und in angedeuteter Pseudopalisadenstellung formiert.

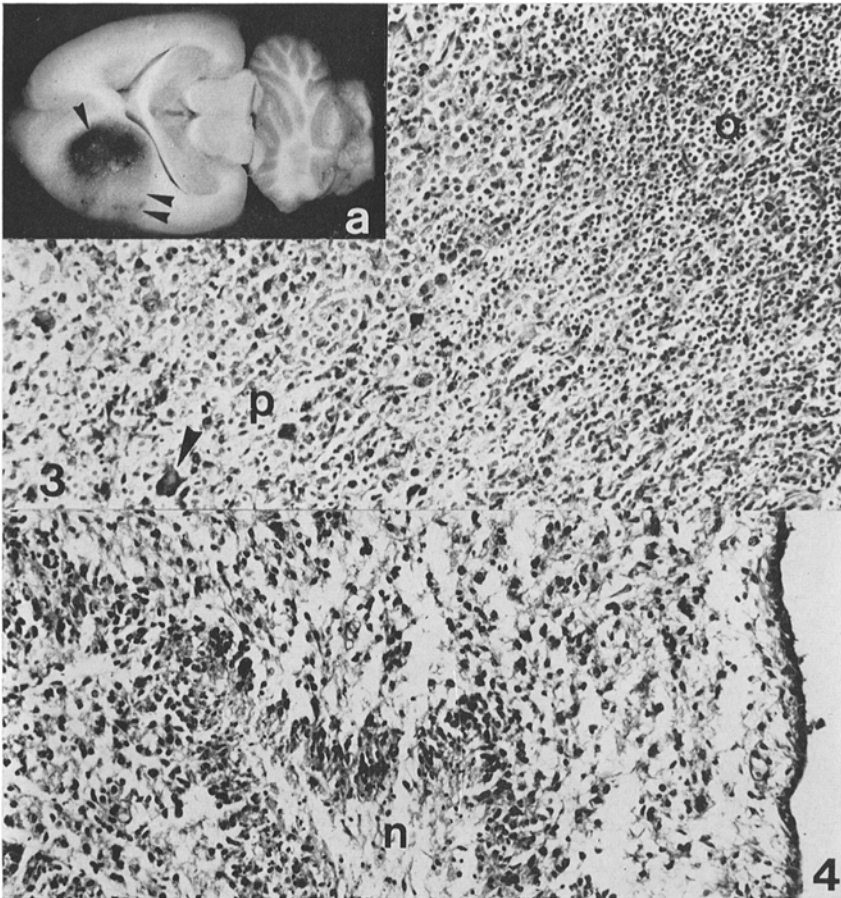


Abb. 3. Primär isomorphes Gliom (Oligodendrogliom II) mit grauweißen, peripheren (a, ↑ ↑) und hämorrhagisch-nekrotisierenden (a, ↑), zentralen Tumorarealen. Die grauspeckigen Abschnitte entsprechen einem isomorphen Gliom vom Oligodendrogliom I-Typ (o), das zentralwärts zunehmende Polymorphie (p) und mehrkernige Zellen (↑) aufweist. Mikrophoto: Kresylechtviolett, 120×

Abb. 4. Subependymär lokalisiertes, primär isomorphes Gliom (Astrocytom II), das vorwiegend aus fibrillären Astrocyten besteht und von straßenartigen Nekrosen (n) durchzogen wird. Kresylechtviolett, 120×

b) *Astrocytome (Astrocytom I und II)*. Diese Gruppe wird von 8 Tumoren repräsentiert, die anfangs (Astrocytom I) relativ zellarm sind und aus vorwiegend isomorphen protoplasmatischen und/oder fibrillären astrocytären Elementen aufgebaut werden. Im weiteren sind diese Tumoren durch die niedrige Mitoserate und die schwache, vorwiegend capilläre Vascularisation gekennzeichnet (Abb.2). Zwischen den Tumorzellen sind vielfach ortsständige, meist gut erhaltene Ganglienzellen zu finden.

In ihrer weiteren Entwicklung (Astrocytom II) ist eine Zunahme der Zellzahl sowie eine Neigung zu Polymorphie — beides in den zentralen Tumorpartien am

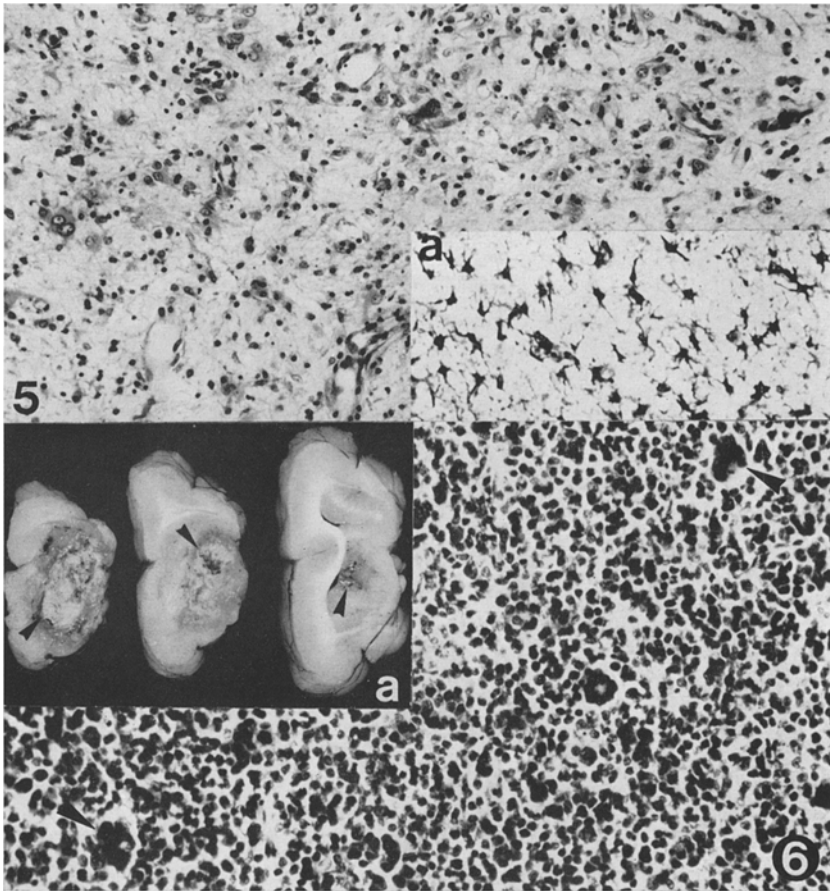


Abb. 5. Primär heteromorphes Gliom, bestehend aus gleichmäßig verteilten, oligodendro- und astrocytären (a) Zellelementen. Dazwischen gut erhaltene Ganglienzellen. Kresylechtviolett bzw. Globus-Imprägnation, 120 ×

Abb. 6. Zellreicher, frontomedialer Tumor (polymorphes Gliom) mit zahlreichen Mitosen und riesenzellähnlichen Bildungen (↑), sowie mit ausgedehnten, gelblich-trockenen Nekrosen (a, ↑). Mikrophoto: Kresylechtviolett, 150 ×

deutlichsten ausgeprägt — festzustellen. In dieser Entwicklungsstufe besteht zudem eine stärkere Gefäßbeteiligung mit z. T. glomerulumartigen Capillarproliferationen, eine höhere Mitoserate und eine Häufung riesenzellähnlicher Bildungen. An regressiven Erscheinungen sind straßenartige Nekrosen und Verschleimungen mit Neigung zu vereinzelt Cystenbildungen zu nennen (Abb. 4).

II. Primär heteromorphe Gliome (Mischgliome)

Diese Gruppe umfaßt 48 unscharf begrenzte Tumoren, die aus mehreren Gliarten aufgebaut sind. Hierbei handelt es sich durchweg um eine relativ gleichmäßige Mischung verschiedener Gliatypen (Abb. 5), und in einigen Fällen wechseln sich oligodendrogliom-, spongioblastom- und astrocytomartige Geschwulstareale

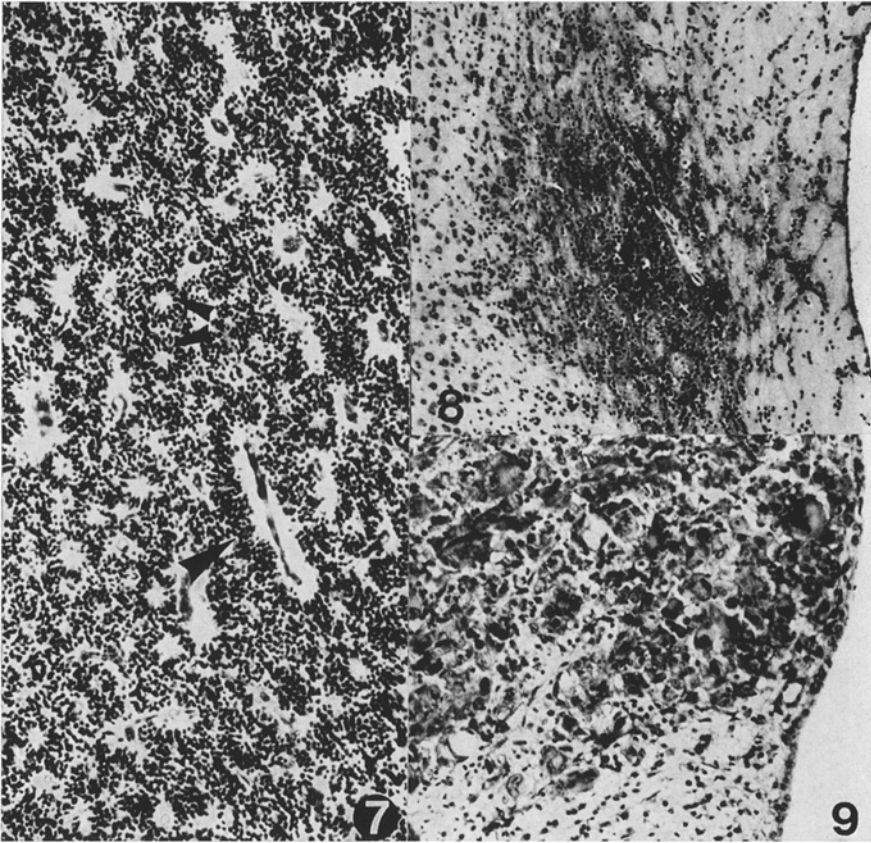


Abb. 7. Zell- und gefäßreiche Geschwulst (Ependymom) mit Strahlenkronen- (↑) und Rosettenformation (↑↑). Kresylechtviolett, 120×

Abb. 8. Paraventriculär wachsender „Mikrotumor“ (Mikro-Oligodendrogliom?)

Abb. 9. Subependymär lokalisierter monstrocellulärer Tumor. Kresylechtviolett, 150×

ab. Die Vascularisationsstärke ist recht unterschiedlich, wobei hauptsächlich capilläre Gefäße beteiligt sind. Mitosen, riesenzellähnliche Bildungen sowie regressive Veränderungen sind — je nach dem Entwicklungsstadium (Grad I oder II), in dem die Tumoren angetroffen werden — in unterschiedlichen Quantitäten nachweisbar. Mit fortschreitender Entdifferenzierung entsteht so ein Tumor, der dem polymorphen Gliom entspricht und nicht selten sogar sarkomatöse Herde aufweist.

III. Polymorphe Gliome

In dieser Gruppe sind 27 Tumoren zusammengefaßt. Sie sind durch Zell- und Mitosereichtum, ausgeprägte Zell- und Kernpolymorphie sowie ein schrankenlos infiltratives Wachstum gekennzeichnet (Abb. 6). Monster- und Riesenzellen, sowie pathologische Mitosen sind in jedem dieser Tumoren reichlich vorhanden. Die Vascularisation dieser Geschwülste ist recht unterschiedlich und wird sowohl von capillären als auch von größeren Gefäßen besorgt, wobei letztere präexistenter

Natur zu sein scheinen. Die Capillarendothelien sind vielfach proliferiert und nicht selten sind auch girlandenartige Capillarproliferate zu sehen. Das Tumorparenchym weist vielerorts sinusartige Gefäßerweiterungen und weitreichende Hämorrhagien auf. Es wird von zahlreichen straßenartigen Nekrosen durchzogen (Abb. 6a), an deren Rändern häufig Tumorzellen, in Pseudopalisaden formiert, und Gefäßwallbildungen zu finden sind. Gliafasern sowie argyrophile Fasern konnten bei diesen Tumoren nicht nachgewiesen werden. Bei der Meller- bzw. Descalzo-Imprägnation sind meistens in der Tumorperipherie umschriebene oligodendroglom- und/oder astrocytomartige Areale zu finden.

Außer den oben beschriebenen Gliomen wurden bei der histologischen Auswertung des Materials eine ganze Reihe von herdförmigen, häufig multilokulär angelegten Gliaproliferationen mit z. T. hoher Mitoserate und mehrkernigen Zellen beobachtet. Diese „Mikrotumoren“ sind, wie auch die meisten Hirntumoren, in der Regel in den subependymären Regionen bzw. im Marklager des Großhirns und nur ausnahmsweise in der Hirnrinde lokalisiert. Obwohl eine sichere Zuordnung der proliferierenden Zellen bei diesen „Mikrotumoren“ nicht immer möglich ist, scheint es sich vorwiegend um Zellen der Oligodendrogliareihe zu handeln (Abb. 8).

2. Ependymome

Diese Gruppe enthält 7 sehr zellreiche Tumoren, die aus dichtliegenden, bevorzugt in Bändern angeordneten, epithelähnlichen Zellen aufgebaut sind. Die Tumorzellen formieren sich in der Regel manschettenartig in einer oder mehreren Reihen um die Gefäße (Strahlenkronenbildung) und inserieren mit meist feinen Fortsätzen an der Gefäßwand, so daß kernfreie perivasculäre Räume nur gelegentlich beobachtet werden. Als weitere charakteristische Architekturen seien die vereinzelt vorkommenden Pseudorosetten und Rosetten erwähnt. Die Blutgefäßversorgung ist sehr reichlich und wird von einem dicht angelegten Capillarnetz mit vielfach geschwollenen Endothelien besorgt (Abb. 7). Ependymschläuche sind in den Hirnependymomen selten vorhanden, hingegen sind sie in den Ependymomen des Rückenmarks häufig nachweisbar. Mitosen und riesenzellähnliche Bildungen sind in unterschiedlicher Menge vorhanden. Die regressiven Veränderungen bestehen im wesentlichen aus einzelnen landkartenähnlichen Nekrosen und Capillarverkalkungen. Verschleimung und Cystenbildung werden nur gelegentlich beobachtet.

Im weiteren finden sich unter den induzierten intrakraniellen Tumoren auch 5 unklassifizierte Gliome, 4 Hypophysentumoren, 5 Sarkome — die ihren Ausgang von den Meningen bzw. von der Gefäßadventitia nahmen — und ein subependymär wachsender, monstrocellulärer Tumor (Abb. 9).

Diskussion

Zur Frage der formalgenetischen Ableitung der induzierten Gliome ist zu sagen, daß es sich bei 46,2% unserer Fälle um den Ausdruck einer gleichzeitigen Anaplasie mehrerer Gliotypen eines Hirnareals (primär heteromorphe Gliome) handeln dürfte. Wesentlich geringer ist demgegenüber die Anzahl jener Tumoren (27,9%), die durch die Blastomatisierung nur eines Gliotyps (primär isomorphe Gliome) entstanden sein dürften.

Für eine möglichst präzise Einteilung der experimentellen Gliome wurde die Möglichkeit ihrer Klassifizierbarkeit nach histologisch faßbaren Dignitätsmerkmalen in 3 Graden — wie sie von Ringertz (1950) vorgeschlagen wurde und vielfach

bei der Klassifikation spontaner Gliome Anwendung findet (Müller u. Schröder, 1968; Stavrou et al., 1970) — überprüft und als zweckmäßig befunden.

Demnach umfaßt der Grad I (Oligodendrogliom I, Astrocytom I) Tumoren, die relativ zellarm sind und durch ihr isomorphes Zellbild, vereinzelte Kernteilungsfiguren sowie ein langsames, expansives Wachstum gekennzeichnet sind. Regressive Erscheinungen werden in diesem Stadium kaum beobachtet und die Vascularisation bietet keine wesentlichen Unterschiede gegenüber dem normalen Hirngewebe (Abb. 1 und 2).

Der Übergang zu Grad II (Oligodendrogliom II, Astrocytom II) wird durch quantitative und vor allem durch formale Veränderungen der verschiedenen Tumorkomponenten eingeleitet. Tumoren dieser Entwicklungsstufe sind durch Zunahme der Zellzahl und der Kernteilungsfiguren sowie das Auftreten von mehrkernigen Zellen und regressiven Veränderungen neben isomorphen Tumorarealen gekennzeichnet. Ferner ist eine Neigung zu Polymorphie, die ihren Ausgang meist von den zentralen Tumorpartien nimmt, verbunden mit partiell infiltrativem Wachstum, festzustellen. Die Zahl der Gefäße ist deutlich erhöht, wobei sowohl beim Oligodendrogliom II als auch beim Astrocytom II, meist in den Tumorrandbezirken, glomerulumartige Capillarproliferationen festzustellen sind (Abb. 3 und 4).

Im Verlauf der weiteren Gliomentwicklung entsteht aus dem Grad II durch zunehmende Malignität ein Gliom (Grad III, polymorphes Gliom), das durch seine ausgeprägte Zell- und Kernpolymorphie, verbunden mit zahlreichen Kernteilungsfiguren, Polyploidien, straßenartigen Nekrosen, monster- bzw. riesenzellähnlichen Bildungen sowie durch sein schrankenlos infiltratives Wachstum gekennzeichnet wird. Häufig sind, vor allem in den Randpartien des polymorphen Glioms, umschriebene isomorphe Areale zu finden, die möglicherweise den Ursprung des Tumors dokumentieren (Abb. 6).

Durch die postnatale Behandlung adulter Ratten mit verschiedenen neurotrophen Carcinogenen konnten verhältnismäßig wenig Ependymome induziert werden. Dies steht im Gegensatz zu der transplacentaren Cancerisierung, bei der offenbar Ependymome auffallend häufig (15% bzw. 27,8%) auftreten (Ivanković u. Druckrey, 1968; Zülch, 1969). Inwieweit allerdings ätiopathogenetische Parallelen zu dem Ependymom des Jugendlichen, das beim Menschen die häufigste Hirngeschwulst des Jugendalters darstellt (Zülch, 1956; Arendt, 1964), gezogen werden dürften, bedarf noch der Klärung.

Der Wirkungsunterschied zwischen den von uns angewandten Carcinogenen besteht u. a. darin, daß bei Phenyl-dimethyl-triazen die Induktionszeit für ZNS-Tumoren etwa die Hälfte der des N-Methyl-N-nitroso-harnstoffs beträgt und beim erstgenannten die Ausbeute an peripheren Nerventumoren wesentlich höher liegt als beim letztgenannten. Hieraus kann geschlossen werden, daß das Phenyl-dimethyl-triazen größere Affinität zu dem peripheren Nervensystem besitzt als der N-Methyl-N-nitroso-harnstoff. Dieser Eindruck erfährt nicht zuletzt durch das Kaninchenexperiment, in welchem mittels N-Methyl-N-nitroso-harnstoff überhaupt keine Tumoren des peripheren Nervensystems induziert werden konnten (Stavrou, 1969a), eine gewisse Unterstützung.

Bei den von uns bislang bei Kaninchen und Ratten erzeugten ZNS-Tumoren konnte interessanterweise kein dem Gangliocytom nahestehender Tumor gefunden werden. Demgegenüber konnten Stroobandt u. Brucher (1968) unter 17 bei der

Ratte induzierten glialen Tumoren 2 maligne Gangliocytoeme diagnostizieren. Nach den von diesen Autoren veröffentlichten Bildern ist aber nicht auszuschließen, daß es sich hier um präexistente Ganglienzellen handeln könnte, die lediglich von Tumorzellen umwuchert sind; ein Zustandsbild, das ja vorwiegend bei den isomorphen Gliomen und hier wiederum in den peripheren Tumorabschnitten nicht selten gesehen werden kann.

Nach den bisherigen intracerebralen homologen Transplantationsversuchen (eigene unveröffentlichte Befunde), kann der Geschwulstcharakter aller im primär heteromorphen Gliom beteiligten Gliotypen als gesichert gelten, da das Transplantat die gleiche Zellkomposition aufweist wie der transplantierte Tumor.

Für die Frage des Verhaltens des subependymären Glialagers unter der Carcinogenbelastung bzw. für die Rolle, die dieses Zellsystem bei der Entstehung experimenteller Gliome spielen könnte, dürfte folgende Feststellung von Bedeutung sein: In Übereinstimmung mit den Literaturangaben (Kleihues et al., 1968; Stroobandt u. Brucher, 1968; Stavrou, 1969 b) darf als hinreichend gesichert gelten, daß bestimmte Hirnareale für die Entstehung experimenteller Tumoren auf resorptivem Weg eine besondere Prädisposition zeigen. Zu diesen Hirnregionen gehören in erster Linie die subependymären bzw. paraventriculären Zonen, vorwiegend im Bereich der Vorderhörner und der Hippocampusformation. Diese Feststellung wird nicht zuletzt durch die Tatsache unterstützt, daß auch die meisten der beobachteten „Mikrotumoren“, die offensichtlich Anfangsstadien bzw. Keimzentren von Tumoren darstellen, in den o. a. Arealen lokalisiert sind. Dieses Verhalten könnte als Ausdruck einer erhöhten Vulnerabilität dieses Zellsystems gegenüber neurotrophen Carcinogenen interpretiert werden, vorausgesetzt, daß es sich hierbei um Matrixgewebe im Sinne Opalskis (1934) handelt.

Die Annahme, daß bestimmte spontane Hirntumoren bei Mensch und Tier von der subependymären Zellplatte ihren Ausgang nehmen (Globus u. Kuhlenbeck, 1944; Stochdorph, 1949/1950; Ostertag, 1952; Luginbühl, 1963; Zülch, 1965), könnte durch diese experimentellen Ergebnisse eine Unterstützung erfahren.

Das parallele Auftreten von „Mikrotumoren“ einerseits und eindeutigen Geschwülsten mit neurologischem Status andererseits — wie es vor allem bei der Methylnitrososoharnstoff-Induktion beobachtet wird — ermöglicht unseres Erachtens das Studium der verschiedenen, von den induzierten Tumoren durchlaufenen Entwicklungsstadien. Dies ist nicht nur für die Klassifikation dieser Tumoren, sondern auch für ein besseres Verständnis ihrer Histogenese sowie ihres biologischen Verhaltens von wesentlicher Bedeutung.

Der Umstand, daß es sich bei den induzierten ZNS-Tumoren häufig um primär heteromorphe Gliome handelt, macht die Herkunft experimenteller Hirntumoren aus ausgereiften Hirnkomponenten sehr wahrscheinlich und stellt somit die Frage des Ursprungs spontaner Hirntumoren erneut zur Diskussion.

Anmerkung. Fr. G. Walter und Fr. D. Wallmann danke ich für die sorgfältige technische Assistenz.

Literatur

- Arendt, A.: Histologisch-diagnostischer Atlas der Geschwülste des Zentralnervensystems und seiner Anhangsgebilde. Jena: Fischer 1964.
 Descalzo, C.: Modifikation der Goldsublimat-Methode Cajals für Paraffinschnitte. Acta neuropath. (Berl.) 2, 501—503 (1963).

- Druckrey, H., Ivanković, S., Preussmann, R.: Neurotrope carcinogene Wirkung von Phenyl-dimethyl-triazen an Ratten. *Naturwissenschaften* **54**, 171 (1967).
- — — Selektive Erzeugung von Hirntumoren bei Ratten durch Methylnitrosoharnstoff. *Naturwissenschaften* **51**, 144 (1964).
- Globus, J. H., Kühlenbeck, H.: The subependymal cell plate (matrix) and its relationship to brain tumors of the ependymal type. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **3**, 1—35 (1944).
- Güthert, H., Schreiber, D., Jänisch, W., Warzok, R.: Experimentelle Nerventumoren bei Ratten durch Induktion mit N-methyl-N-nitroso-harnstoff. I. Makroskopische und lichtmikroskopische Befunde. *Exp. Path. (Jena)* **2**, 370—380 (1968).
- Ivanković, S., Druckrey, H.: Transplacentare Erzeugung maligner Tumoren des Nervensystems. *Z. Krebsforsch.* **71**, 320—360 (1968).
- Kleihues, P., Matsumoto, S., Wechsler, W., Zülch, K. J.: Morphologie und Wachstum der mit Äthylnitrosoharnstoff transplazentar erzeugten Tumoren des Nervensystems. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **52**, 372—379 (1968).
- Mennel, D., Radke, U., Wechsler, W., Zülch, K. J.: Zur Klassifikation transplazentar mit Äthylnitrosoharnstoff erzeugter neurogener Tumoren. *Zbl. ges. Neurol. Psychiat.* **194**, 107—108 (1969).
- Luginbühl, H.: Comparative aspects of tumors of the nervous system. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **108**, 702—721 (1963).
- Meller, K.: Modifikation der Silberimprägnation zur Darstellung der Zellen des Oligodendroglioms im Paraffinmaterial. *Acta neuropath. (Berl.)* **2**, 497—500 (1963).
- Müller, W., Schröder, R.: Zur Diagnostik der Gliome. *Neurochir. (Stuttg.)* **11**, 30—36 (1968).
- Opalski, A.: Studien zur allgemeinen Histopathologie der Ventrikelwände. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **150**, 42—74 (1934).
- Ostertag, B.: Die Onkotopik der Hirngewächse. *J. nerv. ment. Dis.* **116**, 726—738 (1952).
- Ringertz, N.: "Grading" of gliomas. *Acta path. microbiol. scand.* **27**, 51—64 (1950).
- Schreiber, D., Jänisch, W., Warzok, R., Tausch, H.: Die Induktion von Hirn- und Rückenmarktumoren bei Kaninchen mit N-methyl-N-nitroso-harnstoff. *Z. ges. exp. Med.* **150**, 76—86 (1969).
- Stavrou, D.: Morphologische und enzymhistochemische Untersuchungen an experimentellen PNS-Tumoren der Ratte. *Arch. Geschwulstforsch.* **34**, 297—308 (1969a).
- Zur Morphologie und Histochemie experimentell induzierter Hirntumoren beim Kaninchen. *Z. Krebsforsch.* **73**, 98—109 (1969b).
- Dahme, E.: Beitrag zur Enzymhistochemie experimentell induzierter Hirntumoren beim Kaninchen. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **53**, 548—553 (1969).
- Schiefer, B., Swoboda, R.: Zur Frage des „Grading“ von Gliomen bei Tieren. *Beitr. path. Anat.* **140**, 182—193 (1970).
- Stochdorph, O.: Die basalen Spongioblastome als Beispiel für dysontogenetische Zusammenhänge bei der Gliomentstehung. *Frankfurt. Z. Path.* **61**, 149—158 (1949/50).
- Stroobandt, G., Brucher, J. M.: Étude de tumeurs nerveuses obtenues par l'administration de méthylnitrosourée au rat. *Neuro-chirurgie (Paris)* **14**, 515—535 (1968).
- Thomas, C., Kersting, G.: Pathomorphologische Vergleichsuntersuchungen diaplazentar und postnatal erzeugter Hirntumoren. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **52**, 384—388 (1968).
- — Zur Morphologie der durch Methylnitrosoharnstoff erzeugten Hirntumoren bei der Ratte. *Naturwissenschaften* **51**, 144—145 (1964).
- Sierra, J. L., Kersting, G.: Hirntumoren bei Ratten nach oraler Gabe von N-nitroso-N-methyl-harnstoff. *Naturwissenschaften* **54**, 228 (1967).
- Zülch, K. J.: *Biologie und Pathologie der Hirngeschwülste. Hdb. d. Neurochirurgie, Bd. III.* Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.
- *Brain tumors, their Biology and Pathology.* New York: Springer 1965.
- Gibt es Beziehungen in den Befunden der experimentellen und spontanen neurogenen Tumoren? *Arzneimittel-Forsch.* **19**, 1503—1508 (1969).

Dr. D. Stavrou
Institut für Onkologie und Neuropathologie
der Tierärztlichen Fakultät der Univ. München
D-8000 München 22, Veterinärstraße 13