

Biochemische und histochemische Untersuchungen der Fructose-Phosphat-Aldolase in Tumoren des Nervensystems

Isoenzyme der Fructose-Phosphat-Aldolase, Mitteilung VIII¹⁾

Von A. L. DIKOW, I. LOLOVA, A. IVANOVA und S. BOJINOV

*Aus der Biochemischen Abteilung des Onkologischen Forschungsinstituts (Direktor: Prof. Dr. N. Antchev),
dem Lehrstuhl für Nervenkrankheiten der Medizinischen Hochschule (Leiter: Prof. Dr. S. Bojinov)
und der Forschungsgruppe für Epilepsie and der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften
(Direktor: Akad. Prof. Dr. G. Usunov) Sofia, Bulgarien*

(Eingegangen am 14. Juli 1969)

Die Gesamtalolaseaktivität, das Isoenzymmuster und die histochemische Verteilung der Fructose-Phosphat-Aldolase wurden in verschiedenen Tumoren des Nervensystems untersucht. Die Gesamtalolaseaktivität unterscheidet sich wesentlich in den verschiedenen Tumoren, jedoch ist sie in allen niedriger als im normalen Gehirngewebe. Im Isoenzymmuster der Tumoralolase beobachtet man wie im Gehirn außer den Fraktionen vom Typ Aldolase A auch deutlich abgetrennte und intensive Fraktionen vom Typ Aldolase C (besonders bei den Gliatumoren, beim Meningeom und Medulloblastom).

Histochemisch ist die Aldolase in allen untersuchten Tumoren nachzuweisen, die Intensität der Reaktion zeigt abhängig von der histologischen Struktur und der Malignität eine beträchtliche Vielfältigkeit in den einzelnen Tumorbereichen und Zellen.

*Biochemical and histochemical investigations of fructose phosphate aldolase in tumours of the nervous system
Isoenzymes of fructose phosphate aldolase, VIII.*

The total aldolase activity, the isoenzyme pattern and the histochemical distribution of fructose phosphate aldolase were studied in different tumours of the nervous system. The total aldolase activity is essential different in the different tumours, but in all tumours it is lower than in normal brain tissue. The isoenzyme pattern of tumour aldolase, like that of brain, contains the fractions of type A aldolase and also the sharply separated intense fractions of type C aldolase (especially the glia tumours and the meningiomas and medulloblastomas).

Aldolase can be demonstrated histochemically in all the tumours studied. The intensity of the reaction shows considerable diversity in the individual tumour areas and cells, depending on the histological structure and malignancy.

In den letzten Jahren wurden Untersuchungen über das Isoenzymmuster der Aldolase in einigen spontanen und experimentellen Tumoren veröffentlicht. Chromatographische Untersuchungen der Aldolase in Lebermetastasen von verschiedenen Tumoren beim Menschen (1) sowie in experimentellen Lebertumoren an Ratten (2) wurden von ZIEGENBEIN beschrieben. Elektrophoretisch wurden die Isoenzyme der Aldolase bei experimentellen Tumoren der Brustdrüse (3, 4) und der Leber bei Ratten (5) von BARON und Mitarbeitern getrennt, in Experimentalhepatomen an Ratten von SCHAPIRA (6) und MATSUSHIMA und Mitarbeitern (7) sowie an verschiedenen primären Tumoren des Menschen von DIKOW (8). PERRIA und Mitarbeiter (9) untersuchten die Gesamtalolaseaktivität an einigen Tumoren des Nervensystems, Es fehlen jedoch Untersuchungen über die Isoenzyme der Aldolase bei Tumoren des Nervensystems, sowie Mitteilungen über die histochemische Untersuchung der Aldolase derselben.

In der vorliegenden Arbeit werden die Gesamtaktivität, das Isoenzymmuster und die histochemische Verteilung der Aldolase in verschiedenen Tumoren des Nervensystems beim Menschen erörtert.

¹⁾ Mitteilung VII: DIKOW, A. L. und E. ZWETANOWA, diese Z. 7, 601 (1969), vorstehend.

Material und Methoden

Es wurden 45 Biopsien von Tumoren des Nervensystems untersucht.

I. Biochemische Untersuchungen

Wir homogenisierten die Tumoren bei 0°, zentrifugierten das Homogenat 1 Std. bei 30000 g und 0° und untersuchten den klaren Überstand. Die Bestimmung der Gesamtalolaseaktivität, des Gesamteiweißes und der elektrophoretischen Trennung auf Agarosegel ist in einer früheren Arbeit (10) beschrieben. Die Isoenzymfraktionen wurden mit der Methode von DIKOW (11) dargestellt.

II. Histochemische Untersuchungen

Die histochemische Untersuchung erfolgte nach der Methode von NEPVEUX und WEGMANN (12) unter Verwendung von Natriumarsenat nach ABBE und SHIMIZU (13).

Ergebnisse

I. Biochemische Untersuchungen

Die Ergebnisse der Gesamtalolaseaktivitätsbestimmungen in verschiedenen Tumoren sind in Tabelle 1 dargestellt. Daraus ist zu ersehen, daß die Gesamtaktivität der Aldolase in den Tumoren sehr verschieden, jedoch wesentlich niedriger als im normalen Gehirn ist.

Die Isoenzymmuster der Aldolase in den verschiedenen Tumoren sind in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt. Bei allen Tumoren des Nervensystems werden zwei

breite und sehr intensive Fraktionen vom Typ der Muskel-Aldolase (Typ A) anodisch nahe der Startlinie beobachtet. Ähnliche Fraktionen wurden früher bei anderen Tumoren des Menschen beschrieben (8).

Tab. 1

Gesamtaktivität der Aldolase in verschiedenen Tumoren des Nervensystems beim Menschen, angegeben in mU/mg Gewebeeiweiß bei 37° (Substrat: Fructose-1,6-diphosphat)

Tumor	n	Aldolasegesamtaktivität (mU/mg Protein)
Astrocytom	2	0,79
Entdifferenziertes Astrocytom	4	0,39
Multiformes Glioblastom	14	0,62
Isomorphes Glioblastom	2	0,48
Oligodendrocytom	1	0,36
Oligodendroblastom	1	0,34
Ependymom	1	0,36
Ependymoblastom	1	0,37
Papilloma plexus chorioidei	2	0,48
Medulloblastom	1	0,23
Medulloepitheliom	1	0,24
Craniopharyngeom	1	0,30
Meningeom	8	0,60
Meningoblastom	2	1,10
Neurinom	3	0,43
Neuroblastom	1	0,64
Chromophobes Adenom der Hypophyse	1	0,58
Normale Gehirnhaut	—	2,68

Im Isoenzymmuster fast sämtlicher Glioblastome, Meningeome und Medulloblastome findet man außerdem Isoenzymfraktionen, die sich am anodischen Ende des Enzymogramms befinden und vom Typ der Gehirn-Aldolase (Typ C) sind. Bei einigen Tumoren sind diese Fraktionen von beträchtlicher Intensität, ähnlich wie bei den entsprechenden Fraktionen von normalem Gehirngewebe, was bei anderen Tumoren, die nicht vom Nervensystem abstammen, nicht festzustellen ist (8). Bei drei Tumorarten — dem entdifferenzierten Astrocytom, Ependymom und Ependymoblastom — war die letzte anodische Fraktion in zwei deutlich voneinander abgeordnete Fraktionen geteilt. Die übrigen Tumoren, wie Neurinome, Neuroblastome, Craniopharyngeome und Papillome des plexus chorioideus haben weniger intensive Isoenzymfraktionen vom Typ C Aldolase und beim chromophoben Adenom können sie nicht nachgewiesen werden. Nur beim Medulloepitheliom sind die anodischen Fraktionen nicht deutlich getrennt, sondern fließen am anodischen Ende des Enzymogramms breit zusammen.

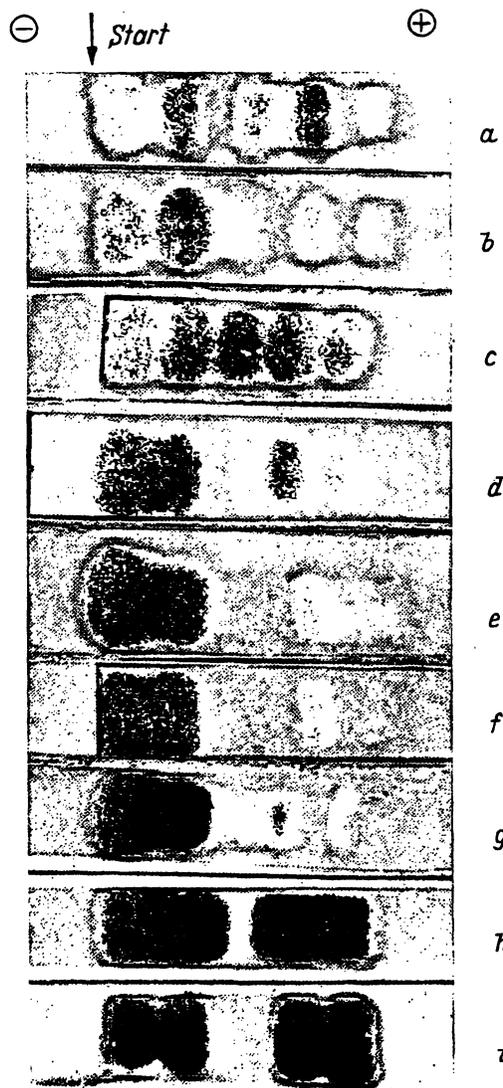


Abb. 1

Isoenzymfraktionen der Aldolase in Tumoren des Nervensystems: a) protoplasmatisches Astrocytom, b) entdifferenziertes Astrocytom, c) multiformes Glioblastom, d) isomorphes Glioblastom, e) Ependymom, f) Ependymoblastom, g) Papillom des plexus chorioideus, h) Medulloblastom, i) normales Gehirngewebe

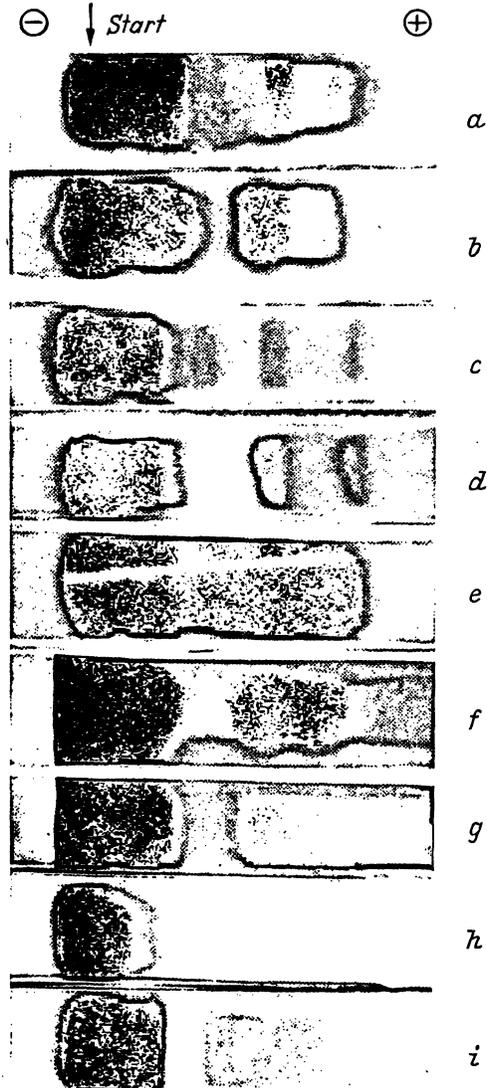


Abb. 2

Isoenzymfraktionen der Aldolase in Tumoren des Nervensystems: a) Oligodendrocytom, b) Oligodendroblastom, c) Neurinom, d) Neuroblastom, e) Meningeom, f) Meningoblastom, g) Medulloepitheliom, h) chromophobes Adenom, i) Craniopharyngeom

II. Histochemische Untersuchungen

In den *Astrocytomen* wird eine ausgeprägte histochemische Reaktion festgestellt. Diformazangranula füllen das Cytoplasma und die Fortsätze aus und können beim fibrillären Astrocytom weitläufig verfolgt werden (Abb. 3a, b). Eine Enzymreaktion wird ebenfalls im Endothel, in den Gefäßen und Pericyten beobachtet. Das histochemische Bild, besonders des fibrillären Astrocytoms, charakterisiert sich in den einzelnen Tumoren und in den verschiedenen Bereichen mit verhältnismäßig gleicher Reaktionsintensität.

In allen Astrocytomen jedoch sind einzelne verstreute größere ein- oder zweikernige Zellen mit intensiverer Reaktion zu beobachten. Die Anzahl dieser Tumorelemente steigt bei den entdifferenzierten Astrocytomen, besonders bei den cytoplasmatischen, an (Abb. 3c). Deshalb ist ihr histochemisches Bild vielgestaltiger und unterscheidet sich mit einer gewissen Mannigfaltigkeit zwischen den einzelnen Zellen. Dazu trägt auch die intensive Enzymreaktion in den Gefäßglomerula und den Gefäßen mit Endothelproliferation bei. Sie unterscheiden sich von den Tumorzellen mit ihrer höheren Enzymaktivität (Abb. 1d).

Die histochemische Untersuchung der Aldolase in den *Glioblastomen* zeigt eine mannigfaltige Reaktion sowohl in den Feldern als auch in den einzelnen Tumorelementen (Abb. 4a, b). Die höchste Aktivität weisen die meisten der großen zwei- und mehrkernigen Zellen auf (Abb. 4c, d). Dabei ist die Verteilung der Diformazangranula im Cytoplasma oft sehr ungleichmäßig. Ein Teil der großen Zellen zeigt eine verminderte Reaktion. In den palissade um die Nekrosen verteilten Zellen ist die Isoenzymaktivität schwach. In diesen Feldern sind Phagocyten mit intensiver grobgranulärer Reaktion zu beobachten.

In den Bereichen astroblastischer Struktur (Abb. 5a) befinden sich Diformazangranula sowohl im Cytoplasma als auch in den Fortsätzen in Richtung der Gefäße.

Gegenüber den Astrocytomen und besonders den Glioblastomen, weisen die *Oligodendroglione* in den einzelnen Tumorzellen eine fast gleiche feingranuläre histochemische Reaktion auf (Abb. 5b). Diformazangranula befinden sich sowohl im Cytoplasma als auch am Ansatz der beiden Fortsätze. Während in den Oligodendroglionen nur einzelne verstreute Zellen mit höherer Enzymaktivität vorkommen, sind in den Oligodendroblastomen die Tumorelemente zahlreicher, größer und heben sich von den übrigen Zellen ab (Abb. 5c). Das Gefäßendothel dieser Art Gliatumoren hat eine höhere Aktivität. Dies tritt besonders deutlich bei den *Oligodendroblastomen* hervor infolge der starken Proliferation des Endothels und der großen Anzahl Gefäßglomerula, deren Reaktion stärker als die in den Tumorzellen ist (Abb. 5d). In den Oligodendroblastomen befinden sich Astrocytenelemente von hoher Enzymaktivität und Phagocyten mit groben Diformazangranula.

Das histochemische Bild des *Ependymoms* ist ebenfalls einheitlich. Es wird von feinen Granula gebildet, die gürtelförmig um den Kern liegen. Bei den Pseudorosetten und den Rosetten beobachtet man Fortsätze um die Gefäße und Hohlräume sowie die Bildung eines Gürtels von feinen Körnchen (Abb. 6a). Die *Ependymoblastome* enthalten einzelne oder gruppierte Zellen mit intensiver Reaktion, ungleichmäßig im Cytoplasma verteilt (Abb. 6b). Die Enzymaktivität im Gefäßendothel ist mittelmäßig.

Die *Medulloblastome* ergeben ein relativ einheitliches histochemisches Bild. Unter den gleichartigen Zellen befinden sich größere zwei- oder mehrkernige Zellen, deren Enzymaktivität

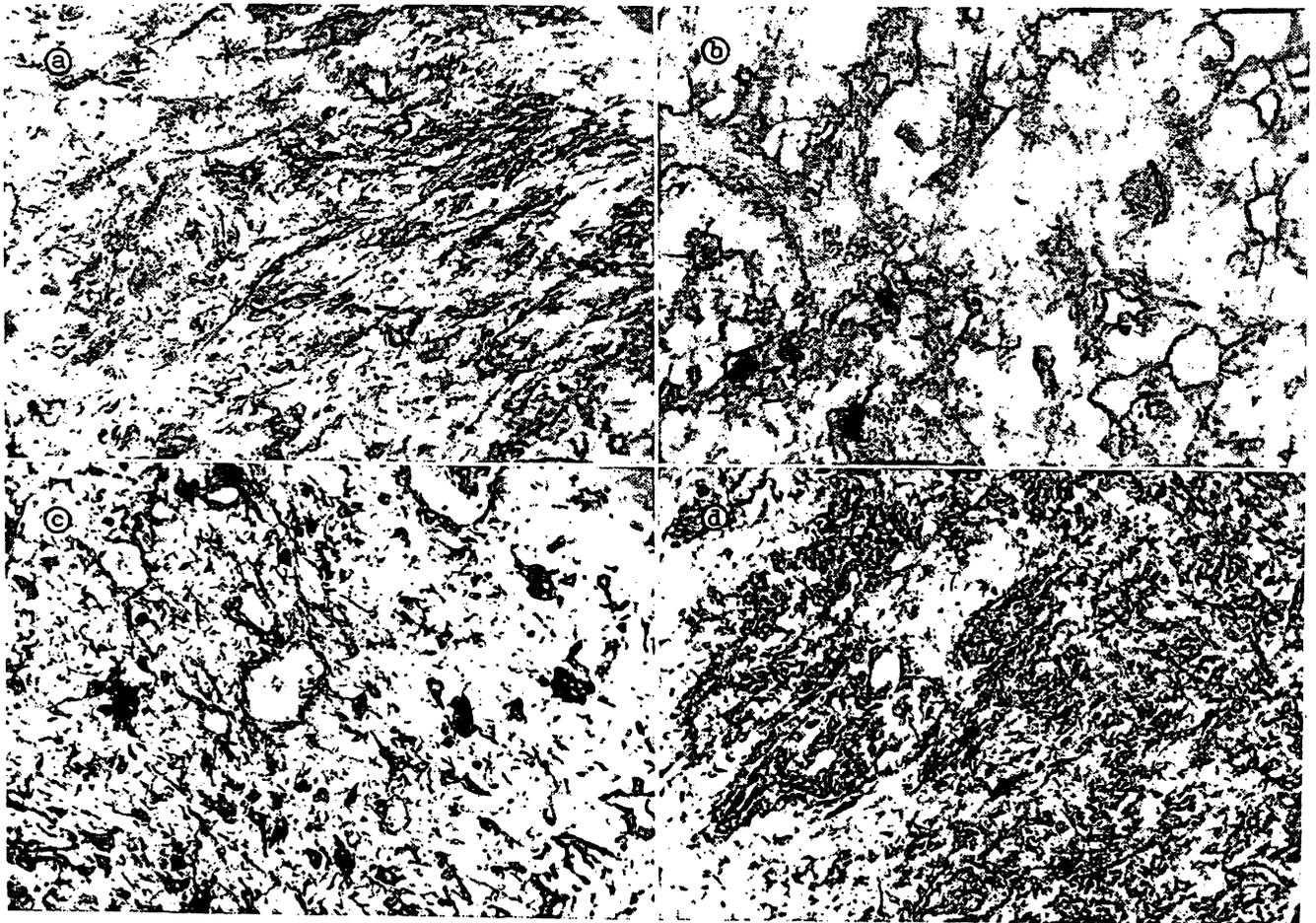


Abb. 3

Fibrilläres (a) und protoplasmatisches Astrocytom (b) 120mal vergr.; entdifferenziertes protoplasmatisches Astrocytom (c); Gefäßglomerula im entdifferenzierten Astrocytom mit hoher Enzymaktivität im Endothelium (d) 60mal vergr.

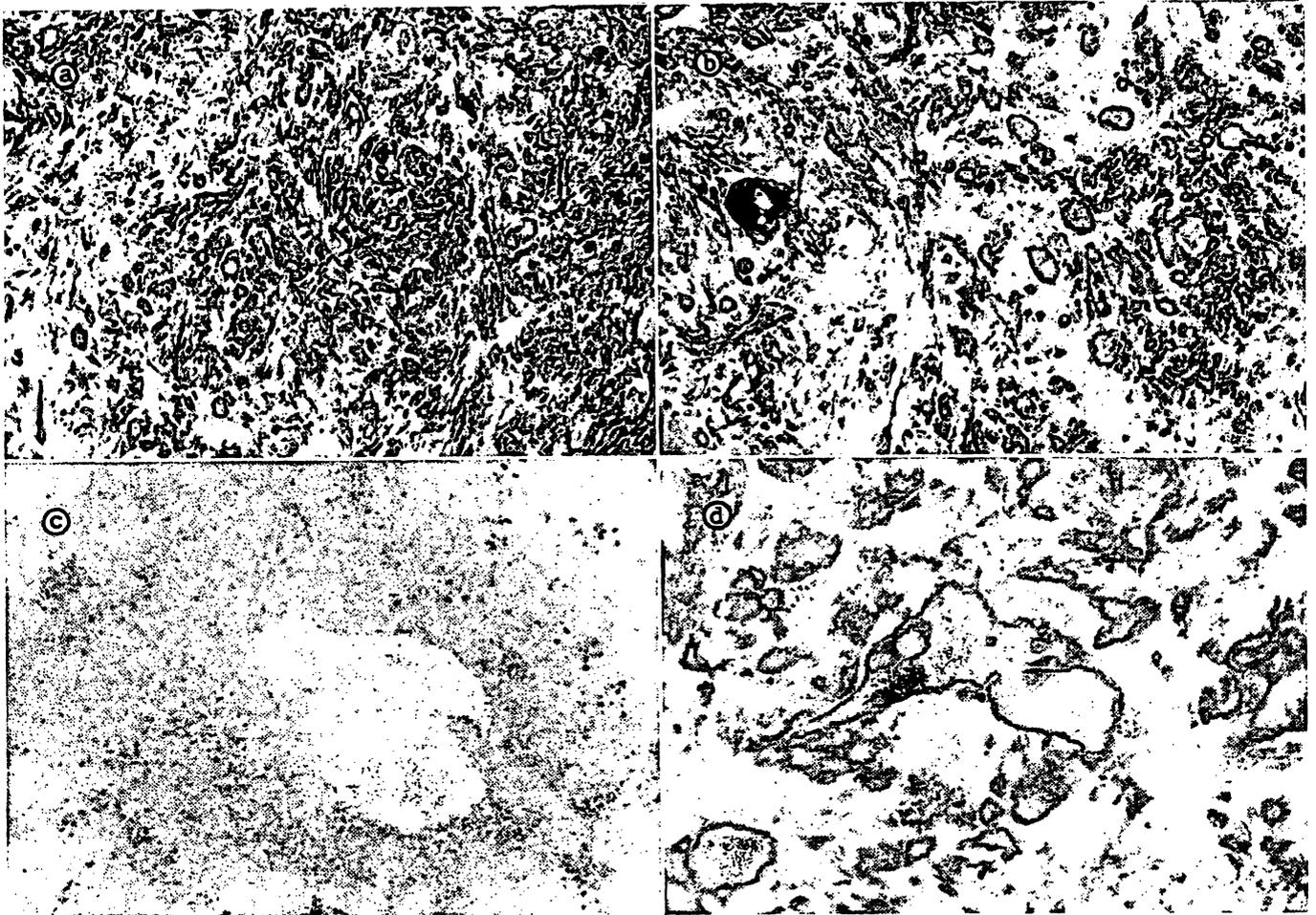


Abb. 4

Glioblastom mit großer Vielfältigkeit und Verteilung der Enzymreaktion in den verschiedenen Bereichen (a) und in einzelnen Tumorzellen (b) 60mal u. 120mal vergr. — Hohe Aktivität in den zwei- und mehrkernigen Zellen der Glioblastome (c, d) 240 und 360mal vergr.

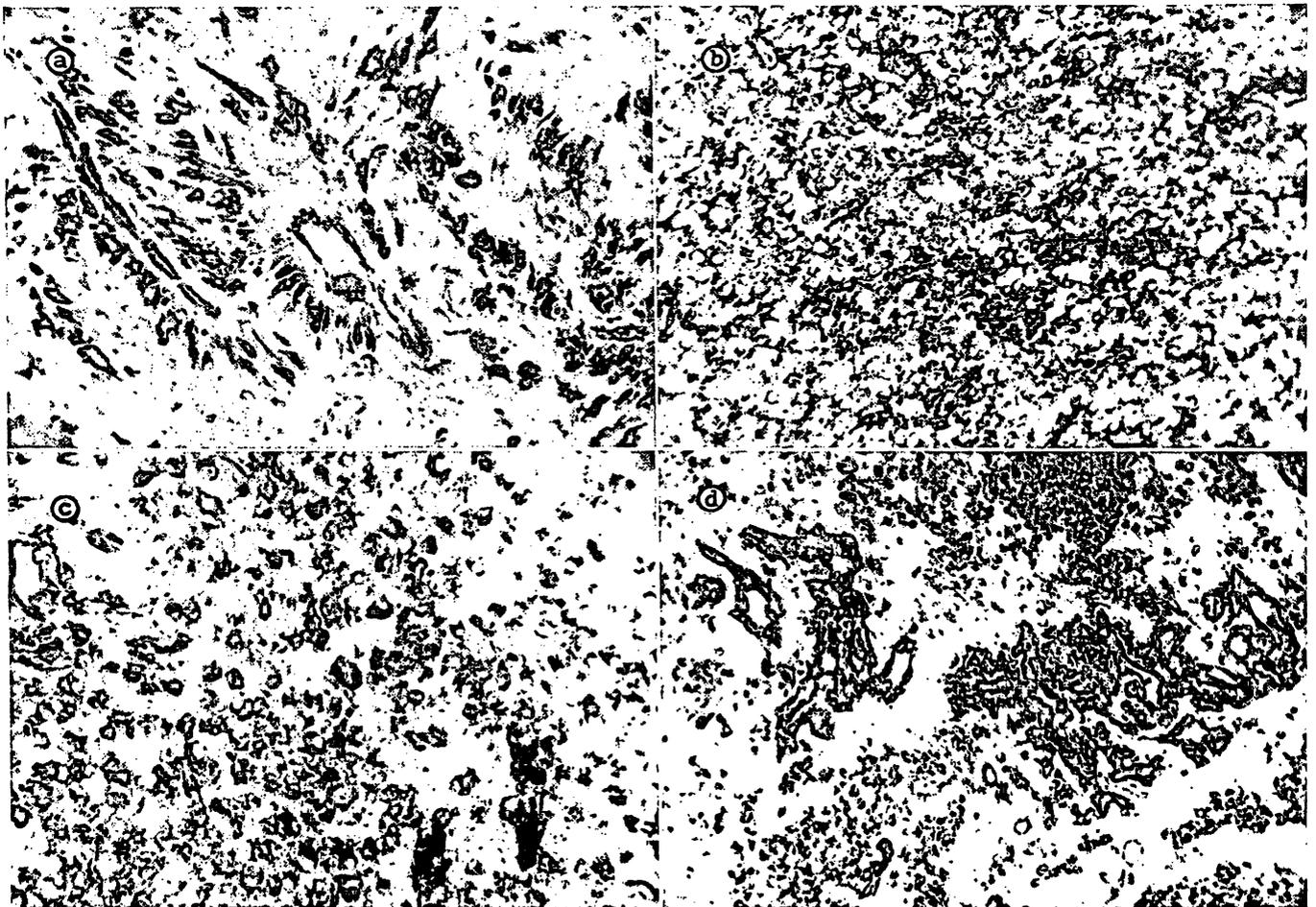


Abb. 5

Bereich astroblastischer Struktur (a) 60mal vergr.; Oligodendrogliom (b) und Oligodendroblastom: (c) 120mal vergr.; Enzymaktivität in den Gefäßglomerula, höher als in den Tumorzellen (d) 60mal vergr.

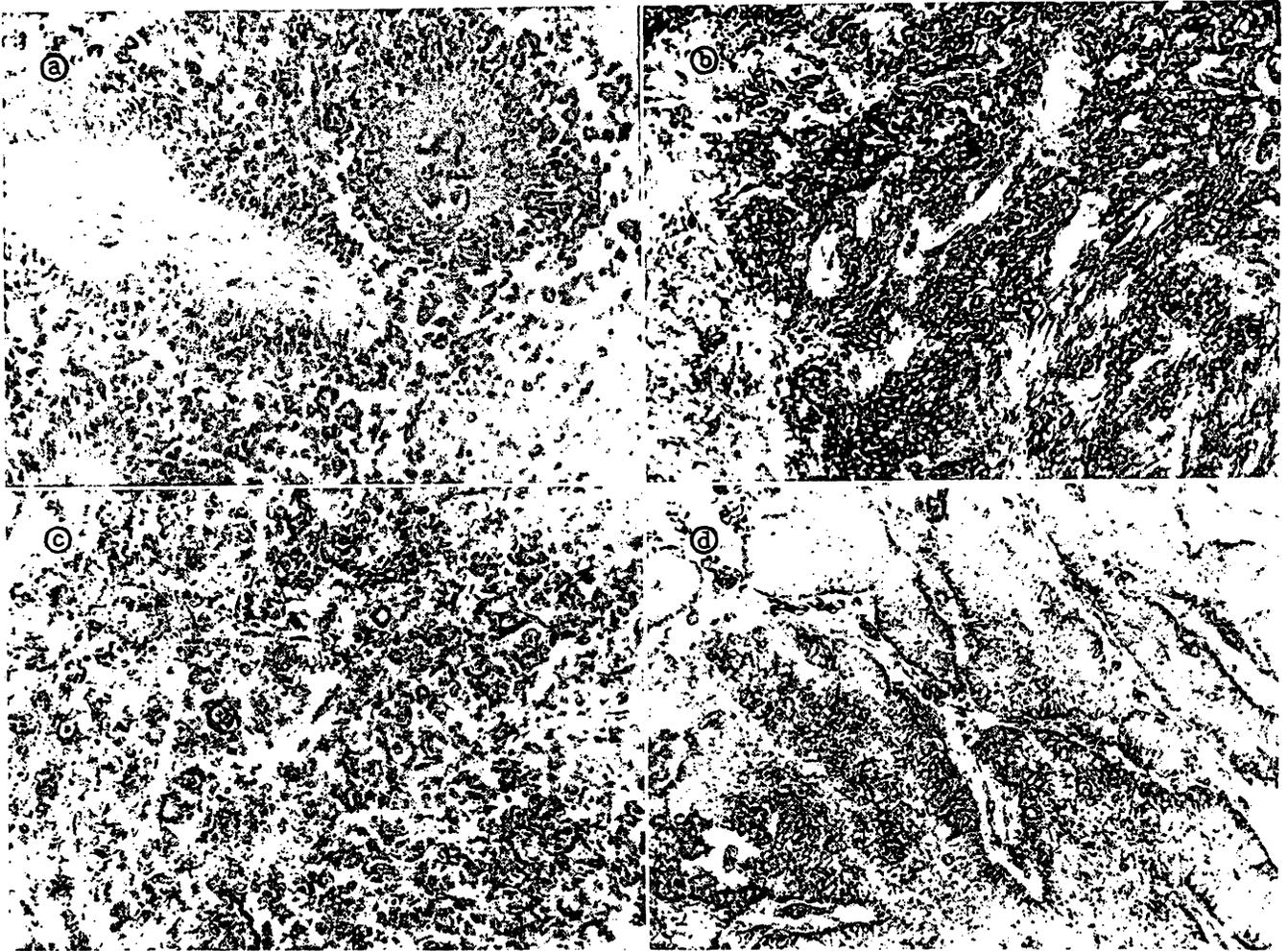


Abb. 6

Enzymaktivität der Pseudorosetten bildenden Zellen (a) 60mal vergr.; Medulloblastom. Sichtbare Zellen mit intensiver Aktivität (c) 120 mal vergr.; Medulloepitheliom (d) 60 mal vergr.

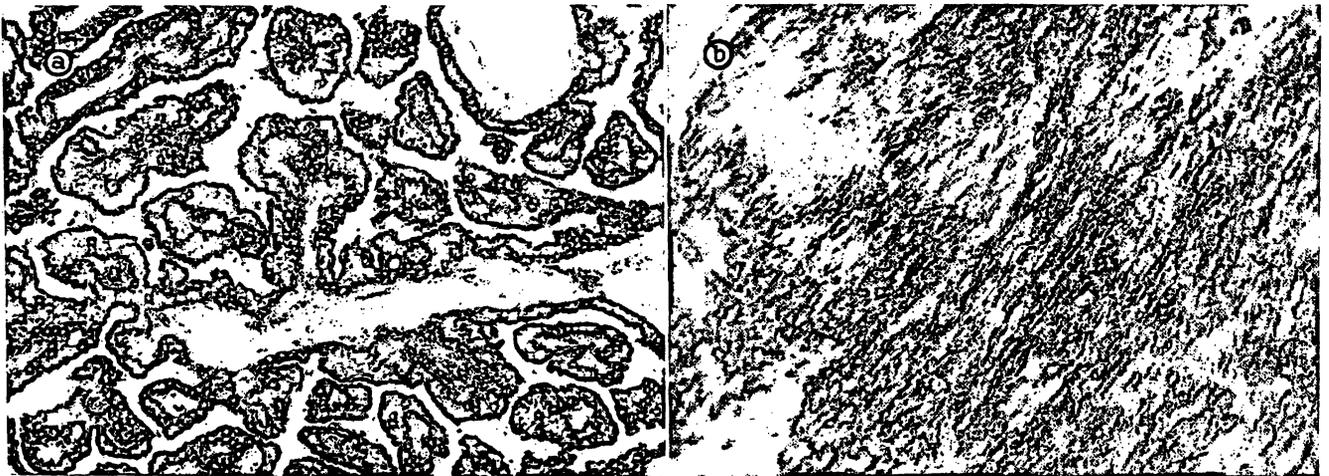


Abb. 7

Papillom des plexus chorioideus. Gleichmäßige Verteilung der Reaktion in den Papillen und Gürtel von größeren Diformazangranula um die Kerne (a). 240mal vergr.; mittelmäßige Reaktion in den faszikulären Neurinomstrukturen (b). 60mal vergr.

höher ist. In einigen Bereichen sind diese Tumorelemente zahlreich (Abb. 6c).

Die Zellen der *Medulloepitheliom*röhrchen und Bläschen besitzen eine höhere Aktivität als die in den soliden Strängen. Außerdem enthält jener Teil des zur Basalmembran gerichteten Cytoplasmas mehr Diformazangranula, so daß sich um das Stroma ein dunkler Gürtel bildet (Abb. 6d). Die Reaktion in den soliden Strängen ist ziemlich gleichmäßig feingranulär in den einzelnen Zellen und

gleichmäßig im Cytoplasma verteilt. Fortsätze sind nicht bemerkbar.

Im Stroma heben sich größere Zellen mit intensiver Reaktion und Fortsätzen ab. Am höchsten ist die Enzymaktivität in den Symblasten. Die Reaktion im Gefäßendothel ist schwächer als die der Tumorzellen.

Papillom des Plexus chorioideus. Die histochemische Reaktion ist einheitlich sowohl in den einzelnen Epithelzellen als auch in den

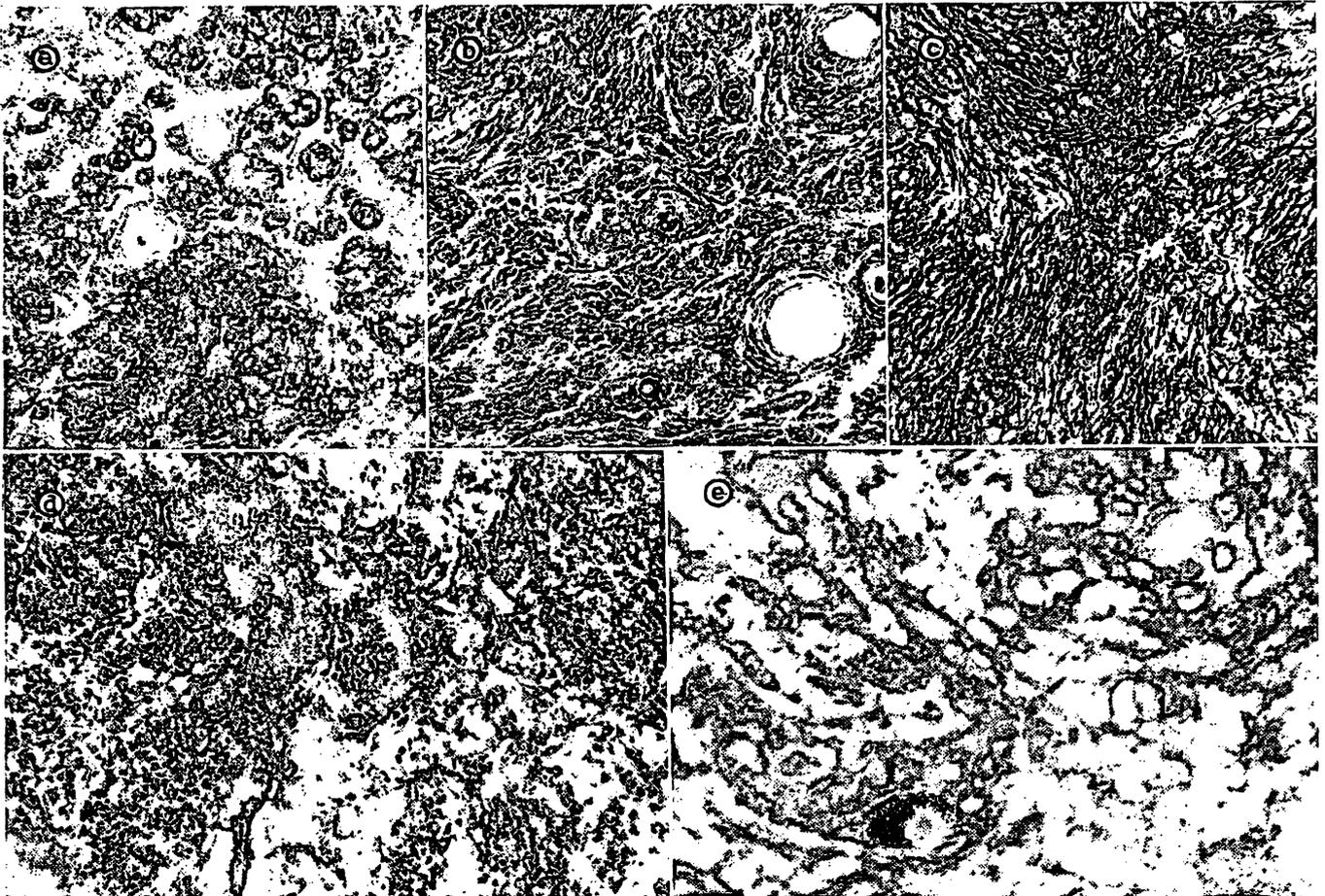


Abb. 8

Verteilung der Enzymaktivität im meningothelialen Meningeom (a), Meningeom mit Psammomkörperchen (b), fibroblastisches Meningeom (c) 60mal, 60mal und 120mal vergr. Mannigfaltiges histochemisches Bild in dem Meningoblastom (d) und intensive Reaktion in einzelnen zerstreuten großen Zellen (e) 60 und 240mal vergr.

einzelnen Papillen. Sie umfaßt das ganze Cytoplasma, in dem sich perinukleär ein Ring von größeren Diformazangranula bildet (Abb. 7a). Die Reaktion im Stroma und besonders im Gefäßendothel ist wesentlich schwächer.

In den *Neurinomen* beobachtet man außer dem vielfältigen histologischen Bild eine entsprechend mannigfaltige histochemische Reaktion in den verschiedenen Bereichen des Tumors. In den für das Neurinom typischen faszikulären Strukturen wird eine mittelmäßige feingranulierte Reaktion festgestellt. Die Fortsätze können weit verfolgt werden (Abb. 7b). In den Bereichen gelockerter Struktur heben sich Zellen mit intensiver Reaktion im großen Cytoplasmakörper mit kürzeren und größeren Fortsätzen ab. In den Feldern mit fortgeschrittenen dystrophischen Veränderungen ist eine grobgranulierte Reaktion in den Tumorzellen und besonders in den Pseudoxanthomzellen nachzuweisen. Mannigfaltig ist auch die Enzymaktivität in den Gefäßen. Die Reaktion ist sehr intensiv in den Gefäßen mit Endothelproliferation, in den hyalinisierten Gefäßen ist die Aktivität schwach. Wir beobachteten einige Neurinome, die auf Haemalaun-Eosin gefärbten Präparaten einen deutlich ausgeprägten Polymorphismus unter den palissade eingereihten Zellen aufweisen. Dem entspricht auch ein polymorphes histochemisches Bild.

Primäres Melanom der Pia mater: Es wird eine intensive Reaktion nachgewiesen, die relativ einheitlich in den einzelnen Tumorzellen ist. Die Enzymaktivität in den Gefäßwänden ist schwach. Im Bereich des Eindringens des Tumors in das Gehirn beobachtet man Gefäße mit Proliferation in das Endothelium und reaktive Glia mit hoher Enzymaktivität.

Im meningothelialen *Meningeom* haben die Zwiebeln die höchste Aktivität und die Reaktion in den einzelnen Zellen ist fast gleich (Abb. 8a). Bevorzugter Sitz ist um den Zellkern. Mannigfaltiger

ist das Bild der Meningeome mit Psammomkörperchen in verschiedenen Stadien (Abb. 8b). In einigen dieser Körperchen ist der Zentralteil ohne Enzymaktivität, aber von konzentrischen oder spiralförmigen dunklen Diformazanstreifen umgeben. Das Zentrum anderer Psammomkörperchen zeigt eine intensive Reaktion mit blassen Peripherieteilen. In anderen wiederum sind die Diformazangranula einzeln verstreut. Die Tumorstränge zwischen den Psammomkörperchen besitzen eine relativ einheitliche Zellreaktion. Bei den fibroblastischen Meningeomen (Abb. 8c) beobachtet man gleichmäßig verteilte Diformazangranula in einzelnen Zellen mit langen Fortsätzen.

Das histochemische Bild der *Meningoblastome* ist mannigfaltiger als das der Meningeome. Diese Mannigfaltigkeit bezieht sich sowohl auf die Tumorzellen als auch auf die Gefäße und die dystrophischen Bereiche (Abb. 8d). Große, zweikernige Zellen heben sich mit ihrer erhöhten Enzymaktivität unter den übrigen ab (Abb. 8e). In den Ödemen und den dystrophischen Bereichen ist die Reaktion schwächer. Mannigfaltiger ist das Bild in den Gefäßen. Man beobachtet die verschiedensten Übergänge von Gefäßen mit Endothelproliferation und hoher Aktivität bis zu solchen mit hyalinisierten Wänden und sogar vollkommen obliterierten Gefäßen mit verminderter oder nicht nachweisbarer Aktivität (Abb. 9b).

Kraniopharyngeom: Sämtliche Zellen der Epithelstränge weisen eine Enzymaktivität auf, die jedoch am höchsten in den germinativen zylinderförmigen Zellen ist, die an der Peripherie der Tumorstränge liegen (Abb. 9c). In ihrem Zentrum beobachtet man Zellen mit intensiver Reaktion sowohl im Cytoplasma als auch in den Fortsätzen. In manchen Bereichen des Tumors reihen sich die Epithelstränge zwiebelschalennähnlich ein. Sie haben die höchste Enzymaktivität. Die Gefäße im Stroma haben eine schwächere Reaktion als die Tumorelemente.

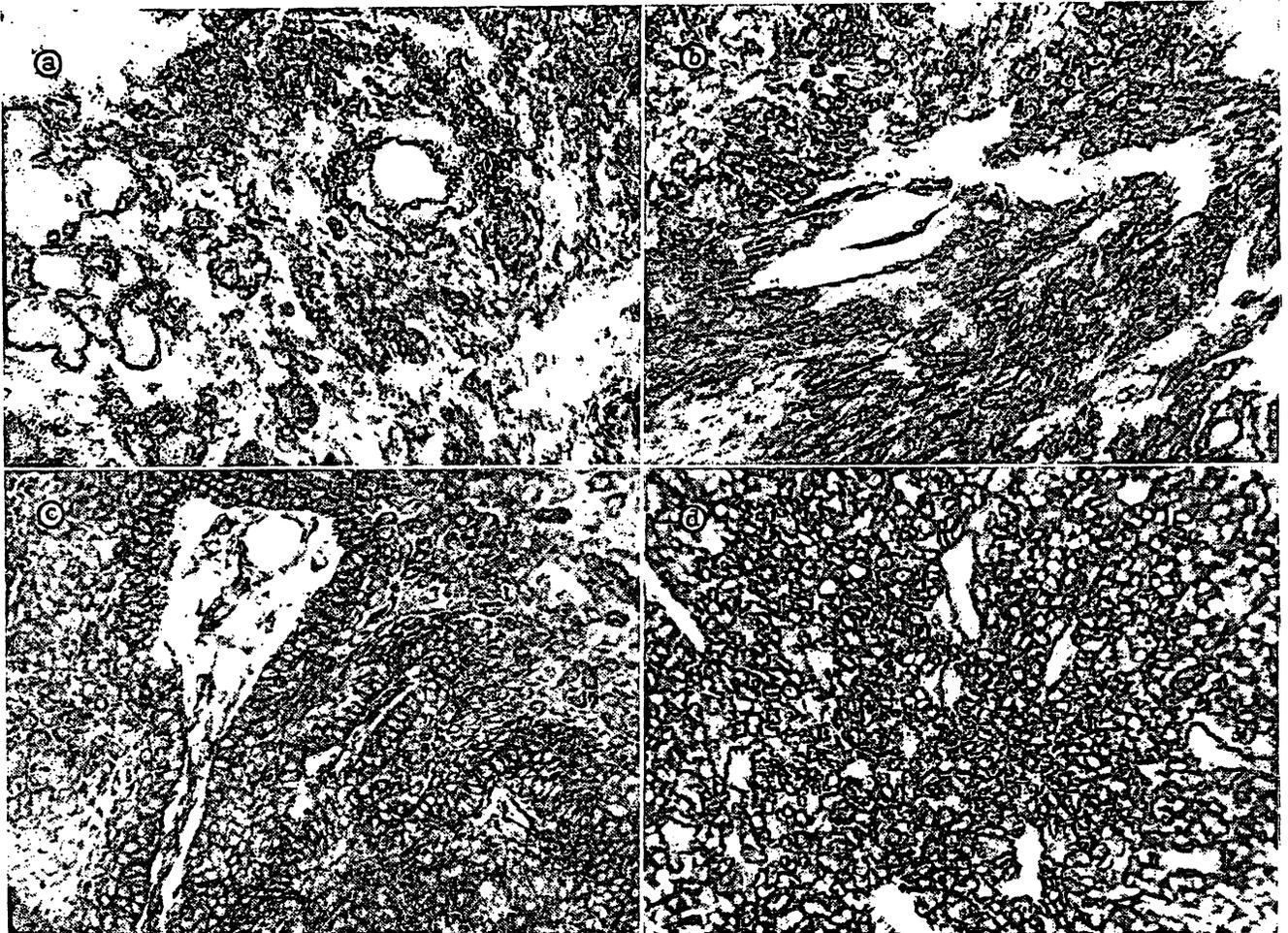


Abb. 9

Intensive Reaktion in den Gefäßen mit proliferiertem Endothelium (a) und verminderte Aktivität in den hyalinisierten Gefäßen (b) 120mal vergr.; höhere Enzymaktivität in zylindrischen Zellen des Kraniopharyngeoms (c) 120mal vergr.; einheitliche Reaktion in den Zellen des chromophoben Adenoms der Hypophyse (d), 120mal vergr.

Chromophobes Adenom der Hypophyse: Es wird eine hohe Enzymaktivität in sämtlichen Zellen nachgewiesen. Diformazangranula umfassen das ganze Cytoplasma und an manchen Stellen bilden sich Häufchen (Abb. 9d).

Diskussion

Die von uns nachgewiesene niedrigere Aldolaseaktivität in den Tumoren gegenüber der des Gehirngewebes stimmt mit den Ergebnissen anderer Verfasser überein (14). Wegen der verschiedenen Darstellung der Ergebnisse aber können wir unsere Ergebnisse über einige Gehirntumoren nicht mit denen vom PERRIA und Mitarbeitern vergleichen.

Aus der Gegenüberstellung von Isoenzymmestern einzelner Tumorarten mit denen des normalen Gehirngewebes geht hervor, daß die Gruppe der Gliatumoren Isoenzymfraktionen vom Typ C Aldolase mit einer Intensität, die der des Gehirns ähnlich ist, besitzt. Dies ist wahrscheinlich mit ihrer Histogenese verbunden.

Die Isoenzymmuster einer Gruppe Ektodermaltumoren mit epithelialem Bild (Kraniopharyngeom, Papillomplexus chorioidei) charakterisieren sich mit schwach dargestellten oder fehlenden (chromophobes Adenom der Hypophyse) Fraktionen vom Typ C Aldolase. Damit unterscheiden sie sich von der Gruppe der Glia-

tumoren. Im Zusammenhang mit den verschiedenen Auffassungen über den Ursprung des Medulloblastoms ist sein Isoenzymmuster mit intensiven Fraktionen vom Typ C interessant.

Von den übrigen Tumoren haben nur das Meningeom und das Meningoblastom, trotz ihres mesodermalen Ursprungs, deutlich dargestellte Isoenzymfraktionen vom Typ C Aldolase.

Die Isoenzymmuster der Neurinome und Oligodendrocytome unterscheiden sich wesentlich. Dies stimmt nicht überein mit der Auffassung über die Analogie der Zellelemente aus denen sie abstammen (Oligodendrocyten und SCHWANNsche Zellen). Das von uns untersuchte Medulloepitheliom zeigte, daß die Isoenzymfraktionen vom Typ C Aldolase nicht deutlich getrennt sind, sondern am anodischen Ende des Enzymogramms in ein breites Band zusammenfließen. Dies ist wahrscheinlich auf den unreifen Charakter des Medulloepithelioms zurückzuführen. Aus den bisher veröffentlichten Untersuchungen (6, 7) über die Isoenzyme der Aldolase in Lebertumoren geht hervor, daß bei ihnen Isoenzymfraktionen vom Typ A oder hybride Fraktionen zwischen A und B Aldolase beobachtet werden. In den experimentellen Hepatomen an Ratten, die mit Diäthyl-nitrosamin induziert waren, fanden wir trotz ihrer

Malignität Isoenzymfraktionen vom Typ B Aldolase. Sie stimmen sowohl nach elektrophoretischer Beweglichkeit als auch nach Substratspezifität gegenüber Fructose-1,6-diphosphat und Fructose-1-phosphat mit den entsprechenden Fraktionen der normalen Leber überein (15). Mit den vorliegenden Untersuchungen konnten wir feststellen, daß bei einer Reihe Gehirntumoren, trotz ihrer Malignität, Isoenzymfraktionen vom Typ C Aldolase zu beobachten sind, die nach elektrophoretischer Beweglichkeit denen des normalen Gehirngewebes ähnlich sind. Daraus resultiert, daß die Zellen trotz ihrer blastomatösen Entartung eine Reihe Eigenschaften der normalen Zelle behalten, aus der sie sich herleiten.

Unsere Untersuchungen über die histochemische Verteilung der Aldolase zeigen, daß die Aldolase in sämtlichen Tumoren des Nervensystems vorhanden ist.

Dem mannigfaltigen morphologischen Bild einiger Tumoren, insbesondere der malignen Varianten mit Zellenpolymorphismus, mit dystrophischen Bereichen, Nekrosen, Blutergüssen, Ödemen und mit blastomatöser Gefäßproliferation, entspricht die Mannigfaltigkeit der Aldolaseaktivität:

1. Bei den histologisch gutartigen Tumoren (Astrocytoma, Oligodendrogliom, Ependymom, Meningeom)

bestehen keine wesentlichen Unterschiede in der Enzymaktivität einzelner Tumorzellen. Desto charakteristischer ist die Mannigfaltigkeit der Intensität und der Verteilung der histochemischen Reaktion bei den bösartigen Varianten (Glioblastom, Oligodendroblastom, Ependymoblastom, Meningoblastom).

2. Bemerkenswert ist, daß die meisten der großen zwei- und mehrkernigen Zellen sämtlicher Tumoren und besonders der bösartigen Formen eine intensive, jedoch ungleichmäßige Reaktion aufweisen.

3. Blutgefäße mit Anzeichen endothelialer und adventitialer Proliferation und Gefäßglomerula, die überwiegend bei bösartigen Varianten angetroffen werden, besitzen eine intensive Enzymreaktion, die höher als in den Tumorsträngen ist.

4. Die Tumorzellen in dystrophischen und cystischen Bereichen zeigen eine verminderte Aktivität und Vergrößerung der Difformazangranula. In den Phagozyten und den Pseudoxanthomzellen ist die histochemische Reaktion grobgranulär. Demgemäß kann zu den histologischen Kennzeichen des Prozesses Anaplasie, Zellpolymorphismus und Kernpolychromasie, auch die Mannigfaltigkeit der Aldolaseaktivität der einzelnen Zellen und in der interzellulären Verteilung gerechnet werden.

Literatur

1. ZIEGENBEIN, R., *Klin. Wschr.* 43, 1337 (1965). — 2. ZIEGENBEIN, R., *Neoplasma* 13, 113 (1966). — 3. BARON, D. N., C. J. FOXWELL und G. MAUREEN BUCK, *Annual Report of the Brit. Empire Cancer Campaign for Research* 367 (1966). — 4. BARON, D. N., C. J. FOXWELL und G. MAUREEN BUCK, *Annual Report of the Brit. Emp. Cancer Campaign for Research* 394 (1967). — 5. PIETRUSZKO, R. und D. N. BARON, *Biochim. biophysica Acta Amsterdam* 132, 203 (1967). — 6. NORDMANN, J. und F. SCHAPIRA, *Europ. J. Cancer* 3, 247 (1967). — 7. MATSUSHIMA, T., S. KAWABE, M. SHIBUYA und T. SUGIMURA, *Biochem. biophys. Res. Comm.*

30, 565 (1968). — 8. PANDOW, H. und A. L. DIKOW, *Proceedings of the 5th FEBS Meeting* (1968) im Druck. — 9. PERRIA, L., G. VIALE, F. IBBA, L. ANDREUSSI und E. VIALE, *Neuropsychiatria (Genua)* 20, 18 (1964). — 10. DIKOW, A. L. und V. GENOVA, *diese Z.* 7, 155 (1969). — 11. DIKOW, A. L., *diese Z.* 6, 386 (1968). — 12. NEPVEUX, P. und R. WEGMANN, *Ann. Histochem.* 10, 177 (1965). — 13. ABE, T. und N. SHIMIZU, *Histochemie*, 4, 209 (1964). — 14. RUBERTI, A., E. CASTELLANI und G. TOBALDINI, *Arcispedale S. Anna Ferrara*, 19, 1079 (1966). — 15. HADJIOLOV, D. und A. L. DIKOW, *Europ. J. Cancer* (1969) im Druck.

Dr. med. A. L. Dikow
z. Zt. Ruhr-Universität Bochum
Lehrstuhl für Biochemie
463 Bochum-Querenburg
Postfach 2148