

XXIII.

Aus der Irrenanstalt Herzberge der Stadt Berlin (Direktor: Geh. Ober-Med.-Rat Prof. Dr. Moeli) und der Hamburgischen Staatsirrenanstalt Langenhorn (Direktor: Prof. Dr. Neuburger).

Ueber das primäre und das metastatische Melanosarkom des Zentralnervensystems.

Ein kasuistischer Beitrag

VON

Dr. Martin Lua,

früher Herzberge, jetzt Langenhorn.

(Mit 6 Textfiguren.)

Unter den bösartigen Neubildungen des Zentralnervensystems und seiner Hüllen beanspruchen die primären Melanosarkome ein besonderes Interesse, zumal ihr Vorkommen an dieser Stelle noch vor verhältnismässig kurzer Zeit nicht allgemein anerkannt wurde. In der zweiten Auflage seines Buches über die Geschwülste des Nervensystems gibt Bruns an, dass die Melanosarkome am Gehirn nur als metastatische Bildungen auftreten. Borst bezweifelt, dass primäre Tumoren dieser Art überhaupt von anderen Organen als von der Haut und vom Auge ausgehen; diesbezügliche positive Mitteilungen sieht er nicht für ganz stichhaltig an. Den gleichen Standpunkt vertritt Ribbert. Seither sind jedoch Beobachtungen bekannt geworden, nach denen ein primäres Wachstum von Melanosarkomen innerhalb des Schädel-Rückgratkanals nicht mehr in Frage gestellt werden kann.

Im folgenden wird die bisher nur spärliche Kasuistik auf diesem Gebiet um einen weiteren Fall vermehrt. Bei der zweiten hier mitgeteilten Beobachtung handelt es sich um eine metastatische Geschwulst, die wegen ihrer histologischen Struktur ein geeignetes Vergleichsmaterial bietet.

Pol und später Boit haben die einschlägigen Veröffentlichungen aus der Literatur zusammengestellt und im einzelnen darüber berichtet. Da ihre Arbeiten und grösstenteils auch die übrigen Originalien leicht

zugänglich sind, soll im folgenden nur auf die Befunde näher eingegangen werden, deren Kenntnis für die Beurteilung unseres eigenen Falles wichtig ist.

Nach den bisherigen Untersuchungen entstehen, wie in der Haut und im Auge, so auch im Zentralnervensystem die primären Melanosarkome aus den an Ort und Stelle normalerweise vorhandenen Chromatophoren. Diese haben ihren Sitz in der Pia (Virchow, Kölliker, Stroebe u. a.) und sind auch in den Adventitialscheiden von Gehirngefässen (Obersteiner) nachgewiesen worden. Der physiologische Pigmentgehalt der Pia schwankt innerhalb weiter Grenzen. Er entwickelt sich gewöhnlich erst nach der Pubertät und tritt erst bei älteren Individuen deutlicher hervor.

Während Pigmentierungen, die über das normale Mass hinausgehen, in der Haut sehr häufig sind, finden sich solche im Zentralnervensystem ausserordentlich selten. In den Beobachtungen von Rokitansky, Grahl und Oberndorfer sind ungewöhnlich grosse und weit verbreitete Pigmentmäler der Haut mit Pigmentanomalien des Zentralnervensystems vergesellschaftet. Rokitansky sah, abgesehen von den Hautnaevi, eine ausgedehnte schwarzbraune Verfärbung der Arachnoidea cerebialis und spinalis, die sich auf den Beginn der Nervenscheiden und auf die Adergeflechte fortsetzte, und kleine bis linsengrosse prominente Pigmentflecke auf dem Ependym der Seitenventrikel. Im Grahl'schen Falle waren symmetrisch angeordnete Pigmentierungen in verschiedenen Teilen der Gehirnsubstanz selbst vorhanden. Mikroskopisch fanden sich Haufen von pigmentierten Zellen, die an Nävusnester erinnerten, zellige Umkleidung von Kapillaren und einzeln in der nervösen Substanz liegende Elemente. Besonders von den letzteren und den perivaskulären Zellen hatte ein Teil die Gestalt von Chromatophoren. Zwischen ihnen und kleinen pigmentfreien kubischen Elementen gab es, was Form, Grösse und Pigmentgehalt betrifft, alle möglichen Uebergänge. Durch die Einlagerung der Chromatophoren und pigmentierten Zellnester wurde der Aufbau der nervösen Substanz in keiner Weise gestört.

Das von Oberndorfer sezierte hydrozephalische Grosshirn eines Kindes beherbergte in der Rinde zahlreiche schwarze Herde, die sich mikroskopisch als Pigmentzellinjektionen der Kapillaren erwiesen; im Inneren des Kleinhirns hatte sich ein pigmentiertes Rundzellensarkom entwickelt.

Fälle, in denen aus einer diffusen Melanose der weichen Hirnhäute sich echte Geschwulstbildungen entwickelt haben, werden von Virchow, Stoerck, Thorel und Sternberg mitgeteilt. Ueber den letztgenannten

sind nähere Angaben nicht vorhanden, die drei übrigen zeigen in ihrer Erscheinungsform weitgehende Uebereinstimmung. Es bestehen abgestufte Uebergänge zwischen einfacher Vermehrung des Pigments und voll ausgebildeten Sarkomknoten. Die Melanose und Geschwulstbildung setzt sich auf die intrakraniellen und intravertebralen Abschnitte der Nerven fort und verursacht in einem Teil von ihnen schwärzliche Einsprengungen. Nirgends findet sich ein Uebergreifen der Neubildung auf die Gehirn- und Rückenmarksubstanz, nirgends ein pigmenthaltiges pathologisches Gewebe an einer anderen Stelle des Körpers.

Die übrigen in der Literatur verzeichneten primären Melanosarkome des Zentralnervensystems sind zirkumskripte Geschwülste ohne Melanose ausserhalb der Neubildung. Zwei davon (Pick-Hirschberg; Pigné) haben ihren Sitz im Rückenmark, eines (Minelli) im Centrum semiovale der rechten Grosshirnhemisphäre und eines (Boit) in der Dura mater spinalis. Nur in nächster Nähe der Hauptgeschwulst sind Tochtergeschwülste vorhanden, bei Boit allerdings bleibt es unentschieden, ob die beiden kleineren Neubildungen tatsächlich Metastasen oder selbstständige Wucherungen darstellen. Als Ausgangspunkt der Tumoren werden bei Minelli und Pick-Hirschberg zirkumvaskuläre pathologisch entartete Chromatophoren innerhalb der Substanz des Zentralorgans oder auch (Minelli) versprengte Teile der Pia in das Gehirn angesehen, Boit nimmt für seinen Fall an, dass der Duraltumor durch Versprengung von Chromatophoren mit pialem Keimgewebe in die harte Hirnhaut entstanden ist. Von Pigné ist nur über das Vorhandensein einer melanotischen Geschwulst im Centrum des unteren Dorsalmarks referiert, weitere Angaben fehlen.

Boit macht darauf aufmerksam, dass in allen näher beschriebenen Fällen, mit Ausnahme des Virchow'schen, in den Geschwulstknoten eine mantelartige Umkleidung der Gefässe mit Tumorzellen gefunden wurde, und er hält sich deshalb für berechtigt, diese Tumoren auf Grund ihrer histologischen Eigenart gegenüber denen der Haut und den meisten des Auges abzugrenzen. Als charakteristisch für die Chromatophorome der Pia bezeichnet er ferner ihre relative Gutartigkeit und ihr diffuses primäres Wachstum.

In dem Fall eigener Beobachtung, der nunmehr als erster mitgeteilt werden soll, lassen sich besondere Merkmale im Sinne Boit's nicht feststellen. Obwohl er seine Zugehörigkeit zu den Geschwülsten, um die es sich hier handelt, deutlich dokumentiert, zeigt der Tumor in seinem Verhalten keine wesentliche Abweichung von dem, wie es auch bei malignen Neubildungen anderer Art im Zentralnervensystem und seinen Hüllen zu erwarten wäre.

Der 21 Jahre alte Kuhschweizer W., ein Ausländer, der sich in Berlin obdachlos aufhielt, wurde der Anstalt Herzberge im Januar 1911 zugeführt. Es war auf der Strasse dadurch auffällig geworden, dass er planlos umherirrte, unschlüssig, ohne zu wissen, wohin er sich wenden sollte. Nähere anamnestische Angaben konnten nicht erhoben werden.

Bei der Aufnahme in die Anstalt und während der ersten Wochen der Beobachtung war der Kranke stuporös. Er blickte mit ausdrucksloser Miene vor sich hin, antwortete nicht auf Fragen, sondern lächelte nur blöde, wenn er angeredet wurde; bisweilen zog eine flüchtige Röte über sein Gesicht.

An verschiedenen Stellen des Körpers, besonders über dem Kreuzbein und am linken Oberschenkel, waren ausgedehnte behaarte Pigmentmaler vorhanden, sonst war bei der körperlichen Untersuchung etwas Auffälliges zunächst nicht festzustellen.

Im März änderte sich nun das Bild, indem Erscheinungen einer organischen Erkrankung des Schädelinhaltes auftraten, die anfangs das Bestehen eines intrakraniellen Tumors vermuten liessen, dann aber allmählich sich zu den ausgeprägten Symptomen einer zerebrospinalen Meningitis entwickelten. Der Kranke klagte zunächst über heftige Kopfschmerzen und erbrach öfters, im April traten Schmerzen im Rücken hinzu. Die Wirbelsäule war druckempfindlich, es bestand jetzt auch Nackensteifigkeit, der Leib war eingezogen, und es war das Kernig'sche Symptom vorhanden.

Seit Mitte März bestand ein auf doppelseitiger Abduzenslähmung beruhender, allmählich zunehmender Strabismus. Das Sehvermögen nahm ab, bis der Kranke Mitte Juni vollkommen amaurotisch war. Am Augenhintergrund war im März noch nichts Krankhaftes zu finden, obwohl die Sehstörung schon begonnen hatte, im April zeigte sich eine temporale Abblassung der linken Papille und im Juni waren die beiden Sehnerveneintrittsstellen atrophisch. Die Patellarreflexe erloschen. Die Mastdarmfunktion wurde sehr träge, so dass Stuhlgang nur auf Einlauf erfolgte.

Unter dem Einfluss der starken Kopfschmerzen warf sich der Kranke unruhig im Bett hin und her, er jammerte und stöhnte, und zeitweilig traten Erregungszustände auf, in denen er sang und schrie und aus dem Bett kletterte. Meist war er mehr oder weniger benommen, nur im Mai, und dann einmal im Juni trat eine bemerkenswerte Remission ein, während welcher er Interesse an seiner Umgebung zeigte und an den Gesprächen der anderen Kranken teilnahm.

Die Körperkräfte sanken rapide, besonders nachdem der Patient in der zweiten Hälfte des Juni eine hochfieberhafte Lungenentzündung durchgemacht hatte. Bei jeder Bewegung, aber auch in der Ruhe, hatte der Kranke Schmerzen. Wenn man ihn nach seinem Befinden fragte, so war seine fast stereotype, mit weinerlicher Stimme vorgetragene Klage: „Mir tut alles weh.“

Am 6. Juli traten tonisch-klonische Krämpfe auf, und die Krampfanfälle wiederholten sich an den folgenden Tagen, bis der Patient am 15. Juli in einem dieser Anfälle seiner Krankheit erlag.

Die Obduktion ergab am Zentralnervensystem den folgenden krankhaften Befund:

In der weichen Hirnhaut der Gehirnoberfläche, die im allgemeinen zart war und nur an einigen Stellen eine leichte Trübung zeigte, waren kleine braune Flecken von 1—2 mm Durchmesser sichtbar, die hauptsächlich über dem rechten Scheitellappen und über den seitlichen Teilen des Gehirns deutlich waren und hier stellenweise in Gruppen zusammenstanden. An der Unterfläche des Gehirns war die weiche Hirnhaut trüb, bräunlich grau und lag besonders in der Brückengegend und in der Gegend der Sehnervenkreuzung dem Gehirn wie eine dicke, filzige Masse auf.

Am hinteren Pol der rechten Kleinhirnhemisphäre fand sich eine fast walnussgrosse Zyste, welche die hintere Kante der Hemisphäre abplattete und der durch die Kompression des Kleinhirns geschaffenen Fläche breitbasig auflag. Bei der Herausnahme des Gehirns aus dem Schädel riss die Zyste ein und ergoss einen leicht getrübbten wässerigen Inhalt. Die Wand der Zyste war weisslichgrau, ca. $\frac{1}{2}$ mm dick, ihre äussere Oberfläche war glatt, die innere wenig uneben. Eine Abgrenzung gegen die weiche Hirnhaut liess sich nicht feststellen; es hatte den Anschein, als ob die Wandung der Zyste durch die krankhaft veränderte weiche Hirnhaut selbst gebildet würde. Diese letztere hatte in der Umgebung der Zyste die gleiche Beschaffenheit wie die Zystenwand und zeigte sich auch sonst am Kleinhirn getrübt und verdickt.

Im linken Gyrus hippocampi, dicht unter der Gehirnoberfläche, und in der rechten Regio hypothalamica war je ein erbsengrosser, unscharf begrenzter, schwarzbrauner Herd von der Konsistenz der Gehirnsubstanz vorhanden. Ein ähnlich beschaffener Herd von Kirschkerndicke fand sich in der Brücke, ebenfalls dicht unter der Oberfläche.

Das Ependym des linken Seitenventrikels sah in einer Ausdehnung von ca. 2 qcm glasig gequollen aus, mit körnigen und beetartigen Erhebungen.

Ueber dem Rückenmark war die weiche Haut in eine ziemlich gleichmässig verteilte bräunlich-graue, sulzige Masse umgewandelt, die auf der dorsalen Seite $1\frac{1}{2}$ —2 mm dick, auf der ventralen Seite weniger mächtig war. Die Rückenmarkssubstanz zeigte makroskopisch keine krankhaften Veränderungen.

Die harte Hirn- und Rückenmarkshaut war von normaler Beschaffenheit, ebenso der Schädel und die Schädeldecken.

Bei der Obduktion der Körperhöhlen fanden sich Hypostasen in beiden Lungen und braune Atrophie des Herzens.

Die oben genannten Pigmentmäler erhoben sich nicht oder nur wenig über das Niveau der umliegenden Haut. Nirgends waren an ihnen

besondere, auf sarkomatöse Entartung hindeutende Wucherungsprozesse festzustellen; eine Tatsache, die schon hier hervorgehoben werden soll. Auch darauf sei besonders hingewiesen, dass sich sowohl bei der Obduktion der Leibeshöhlen, wie bei der Besichtigung der übrigen Teile des Körpers nirgends eine sarkomatöse Geschwulst vorfand. Die Geschwulstbildung — als solche stellten sich bei der histologischen Untersuchung die Veränderungen an den weichen Hirn- und Rückenmarkshäuten dar — war auf diese letzteren beschränkt, und nur die Gehirn- und Rückenmarksubstanz zeigte pathologische Einlagerungen, die mit der Erkrankung der Meningen in Zusammenhang standen.

Es wurden beliebige Stellen aus den Naevi einer histologischen Untersuchung unterzogen. Die Naevuszellen lagen in den oberen Schichten des Coriums in dichten Haufen, waren aber, spärlicher und gleichmässiger verteilt, auch in der Tiefe der Lederhaut vorhanden. Eine schmale Zone dicht unter der Epidermis blieb fast völlig frei, es waren in sie nur einzelne Zellgruppen eingelagert. Pigment fand sich in den basalen Schichten des Epithels und im Korium in Naevus- und Bindegewebszellen.

Die mikroskopische Untersuchung des Zentralnervensystems¹⁾ zeigt, dass die weichen Hirn- und Rückenmarkshäute in ganzer Ausdehnung von Geschwulstmasse infiltriert sind, auch in Gebieten der Gehirnoberfläche, die bei der Betrachtung mit dem blossen Auge nur eine leichte Trübung aufwiesen oder eine krankhafte Veränderung überhaupt nicht erkennen liessen. Entsprechend den schon bei der makroskopischen Besichtigung hervortretenden Verschiedenheiten im Aussehen und in der Verteilung der Geschwulstmasse über die einzelnen Abschnitte des Zentralnervensystems differieren auch die mikroskopischen Bilder. Die Unterschiede im histologischen Bau beruhen hauptsächlich in verschiedener Verteilung des Pigments und in der je nach der Dicke der Geschwulst mehr oder minder hervortretenden Deutlichkeit ihrer Struktur.

Wie dies besonders klar an der Umschlagsstelle der dem Kleinhirn aufsitzenden Zyste zu erkennen ist, also dort, wo sich die freie Zystenwand von der Unterlage abhebt, hat die Geschwulst alveolären Bau (vgl. Fig. 1). Es finden sich Nester und Stränge von Zellanhäufungen eingebettet in einem andersartigen Gewebe. Von diesen Zellen werden bei der Thioninfärbung nur die relativ weit auseinanderliegenden Kerne sichtbar, während das Protoplasma ungefärbt bleibt. Die Kerne sind

1) Die Präparate wurden in der Juni-Sitzung 1912 der Berliner Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenkrankheiten demonstriert.

meist oval oder spindelförmig. Die Längsachse der benachbarten Kerne ist in gleicher Richtung orientiert, und zwar in den Zellsträngen in deren Längsrichtung, in den Nestern radiär oder schräg. — In Gieson-Präparaten nimmt die Substanz zwischen den Kernen die rote Farbe von Bindegewebe an.

In dem Grundgewebe, das diese Nester und Stränge umschliesst, lassen die Zellen einen deutlichen Protoplasmaleib erkennen. Ihre Form ist kubisch, polygonal oder rund, ihre Grösse variiert von der eines Blutkörperchens bis zur drei- oder vierfachen. Der Kern hat verschie-



Fig. 1.

dene Gestalt, er ist rund, halbmondförmig oder unregelmässig, bald liegt er in der Mitte, bald am Rand der Zelle. Bisweilen sind in grösseren Zellen zwei oder mehrere Kerne vorhanden. Das Protoplasma einer grossen Anzahl der Zellen des Grundgewebes enthält Pigment. Dieses ist in einzelnen von ihnen nur in Form staubfeiner Körnchen eingelagert, andere enthalten grobe Schollen des Farbstoffs und andere sind damit so vollgepfropft, dass ihr Kern verdeckt und ihre Struktur nicht mehr zu erkennen ist. Schliesslich finden sich zellgrosse Klumpen

von Pigment anscheinend frei im Gewebe, und man hat den Eindruck, als ob diese aus Zellen stammen, die mit Pigment überladen waren und infolgedessen abgestorben und zerfallen sind.

An der Gehirnbasis, dem Kleinhirn und dem Rückenmark sind die Pigmentzellen ziemlich gleichmässig im Geschwulstgewebe verteilt. Je nach ihrer Dichtigkeit und dem Prävalieren anderer zelliger oder faseriger Bestandteile war an dem frischen Organ eine mehr bräunlich-graue oder grauweisse diffuse Färbung in der Leptomeninx vorhanden. An der Konvexität des Grosshirns dagegen ist eine grosse Zahl von ihnen auch inselförmig

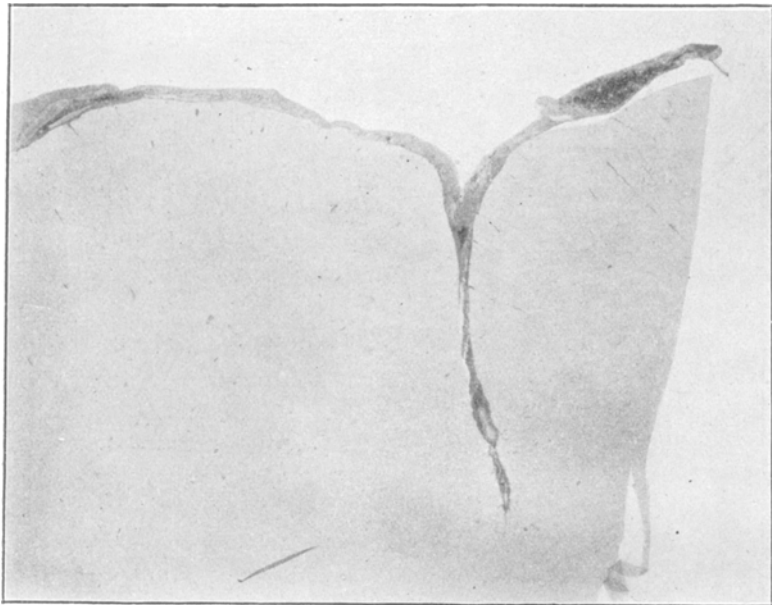


Fig. 2.

zusammengelagert (vgl. Fig. 2), so dass hier die schon makroskopisch erkennbaren braunen Flecken zustande kamen. Auffallend oft, wenn auch nicht konstant, finden sich diese Pigmentanhäufungen in unmittelbarer Nähe von Blutgefässen.

Eine bestimmte Anordnung der pigmentfreien Zellen des Grundgewebes lässt sich nur selten nachweisen. Meist liegen sie regellos durcheinander, nur bisweilen sind kubische Zellen reihenförmig aneinander gelagert, oder es finden sich Gruppierungen von 8—12 Zellen, die an Querschnitte von Adenomalveolen erinnern (vgl. Fig. 3).

Stellenweise sind Blutungen in der Neubildung vorhanden, über dem Rückenmark wie über dem Gehirn. In diesen Blutungsherden liegen bisweilen Geschwulstzellen isoliert, so dass sie sich, wie in einem Zupfpräparat, der Betrachtung besonders bequem darbieten, und es finden sich Trümmer von ihnen, auch ganze Zellen, eingelagert in Makrophagen.

Das Geschwulstgewebe folgt der Pia in die Furchen des Zentralorgans und begleitet die in das Gehirn und Rückenmark eindringenden Gefäße, indem es sie umscheidet. Die Wurzeln der Nerven sind in die

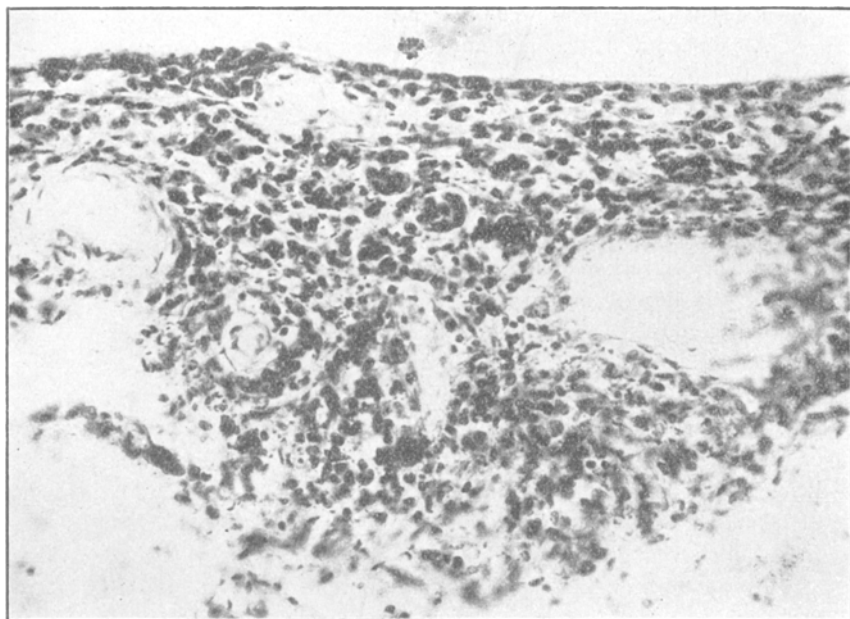


Fig. 3.

Tumormasse eingebettet, meist ohne von ihr durchwuchert zu werden. Am Optikus wächst die Geschwulst mit den bindegewebigen Septen in den Nerv hinein. Sie geht aber nicht auf die eigentliche Nervensubstanz über, sondern hält sich streng an das präformierte Bindegewebe.

Bei Betrachtung eines Schnittes durch das Ependym des linken Seitenventrikels glaubt man es zunächst mit einer gewöhnlichen Ependymitis granularis zu tun zu haben. Wenn man aber genauer zusieht, so findet man auf manche Prominenz aufgelagert oder in sie eingebettet pigmentierte Zellen, die denen des Geschwulstgewebes der weichen Hirnhaut entsprechen. Unter den nicht pigmentierten Zellen ähnelt ein

Teil ebenfalls den Geschwulstzellen der Leptomeninx, doch stösst hier eine sichere Identifizierung naturgemäss auf Schwierigkeiten.

Die braunen Herde in der Gehirnsubstanz zeichnen sich dadurch aus, dass sie die Konfiguration ihrer Umgebung unbeeinflusst lassen. Selbst der relativ grosse Herd in der Brücke bewirkte keine Aenderung ihrer äusseren Gestalt und wurde demnach erst bei der Zerlegung des Gehirns aufgefunden. Dass die Konsistenz der pigmentierten Stellen der ihrer Umgebung entsprach, wurde schon oben erwähnt, ebenso ihre oberflächliche Lage dicht unter der Pia. Ihre Abgrenzung gegen das umliegende Gewebe war mehr oder weniger unscharf.

Abgesehen von den genannten Herden wurde bei der mikroskopischen Untersuchung noch ein weiterer entdeckt. Er lag an der Gehirnbasis, im hinteren Ende des Gyrus rectus und im Trigonum olfactorium. Schon mit blossen Auge ist im Thioninpräparat, unweit der Oberfläche und parallel zu ihr, ein schmaler dunkler Streifen von etwa 3 mm Länge sichtbar. Genau kann seine Ausdehnung nicht angegeben werden, da er sich nur undeutlich abhebt und keine scharfen Grenzen besitzt. Unter dem Mikroskop findet man Pigmentzellen in das Gewebe eingelagert. Sie liegen einzeln oder in Gruppen vereint, die stellenweise rosettenartige Gestalt annehmen. Der grosse Protoplasmaleib der einzeln liegenden Elemente ist rund oder oval, in den Zellanhäufungen ist er polygonal. Der Kern ist meist rund, zeigt aber bisweilen Einschnürungen. Er färbt sich mit Thionin intensiv blauviolett und lässt, soweit er nicht durch Pigment verdeckt ist, ein dichtes Chromatinnetz erkennen. Das Pigment ist feinkörnig und in der ganzen Zelle ziemlich gleichmässig verteilt. Ausser diesen Pigmentzellen finden sich farbstofffreie Zellen von gleicher Gestalt.

Neben diesem Zelltypus ist eine zweite Art von Pigmentträgern vorhanden, deren Angehörige nach einer, nach zwei entgegengesetzten oder nach verschiedenen Richtungen hin breite Fortsätze aussenden, die sich wieder teilen können. Als Uebergänge zwischen beiden Zellsorten finden sich Elemente mit unregelmässig gestaltetem Protoplasmaleib ohne eigentliche Ausläufer.

Der gleiche Farbstoff findet sich in manchen Formelementen, die dem Gehirn und seinem Gefässapparat eigentümlich sind, in Endothelien, Glia- und Ganglienzellen. Da bei verschiedenen pathologischen Prozessen das um Gliakerne sichtbar werdende Protoplasma amöbenartige Gestalt annimmt, ist es im vorliegenden Fall nicht immer zu entscheiden, ob eine mit Fortsätzen versehene pigmenthaltige Zelle von der Glia herzuleiten ist, oder ein Gebilde anderer Art darstellt.

Die Wandung vieler Gefäße ist mit Geschwulstzellen dicht besetzt. Ein Zusammenhang mit dem Tumorgewebe der weichen Hirnhaut ist hier direkt nachweisbar.

Die übrigen Herde stimmen im Prinzip ihres Aufbaus mit dem soeben beschriebenen im wesentlichen überein. Sie unterscheiden sich von ihm dadurch, dass in ihnen die fremden Elemente fleckweise viel dichter zusammengelagert sind, und dass hier die Organzellen relativ mehr Pigment enthalten als dort. Von den Gefäßperithelien und -endothelien sind einige mit braunen Schollen geradezu überladen, auch in manchen Nervenzellen findet sich ein gleichartiger Farbstoff. Ferner liegen Pigmentmassen anscheinend frei im Gewebe, so dass mancherorts die Struktur des Gehirns durch sie verdeckt wird. Bezüglich des Herdes im linken Gyrus hippocampi ist bemerkenswert, dass die stärkste Pigmentansammlung sich an einer Stelle direkt an der Oberfläche befindet und von da nach dem Inneren der Hirnwindung ausstrahlt (Fig. 4 und 5).

Aus der rechten Regio hypothalamica und der Brücke wurden Markscheidenpräparate nach Weigert-Pal angefertigt. Markhaltige Nervenfasern ziehen unversehrt zwischen den Pigmentzellen hindurch, Degenerationen konnten nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden.

Bei kritischer Würdigung des Untersuchungsbefundes erhebt sich in erster Linie die Frage, wo der Ausgangspunkt der Geschwulst zu suchen ist. Da, wie schon oben hervorgehoben, an keiner anderen Stelle des Körpers ein Tumor gefunden wurde, kommt als primärer Sitz der Neubildung nur das Zentralnervensystem in Betracht, und in Analogie zu den obengenannten Fällen aus der Literatur dürfte man zu der Annahme berechtigt sein, dass sich die Geschwulst aus einer pathologischen Wucherung von Chromatophoren entwickelt hat, deren Boden möglicherweise schon durch eine kongenitale Anomalie im Sinne einer Naevusbildung vorbereitet war. Die Fälle von Rokitansky, Grahl und Oberndorfer geben ein Beispiel von gleichzeitiger Pigmententartung in der Haut und im Zentralnervensystem. Bei dem Vorhandensein ausgedehnter Naevi in der Haut unseres Patienten ist die Möglichkeit, ja mit Rücksicht auf die weiteren pathologischen Befunde die Wahrscheinlichkeit nicht von der Hand zu weisen, dass auch hier gleichsinnige Veränderungen im Inhalt des Schädel-Rückgratskanals vorlagen. Ob eine solche kongenitale Missbildung in der Leptomeninge bestand, lässt sich nicht entscheiden, da die weiche Hirn- und Rückenmarkshaut in ganzer Ausdehnung in Geschwulstmasse umgewandelt war und etwaige schon vorher vorhandene Abweichungen von der Norm deshalb hier nicht mehr festgestellt werden konnten. Die pigmentierten Herde in der Gehirn-

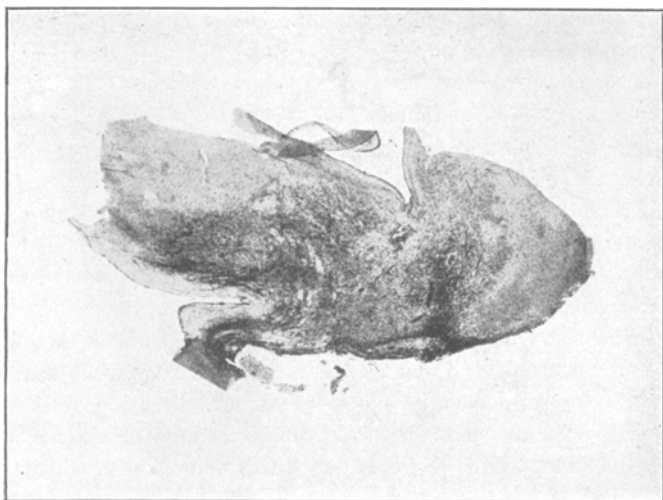


Fig. 4.

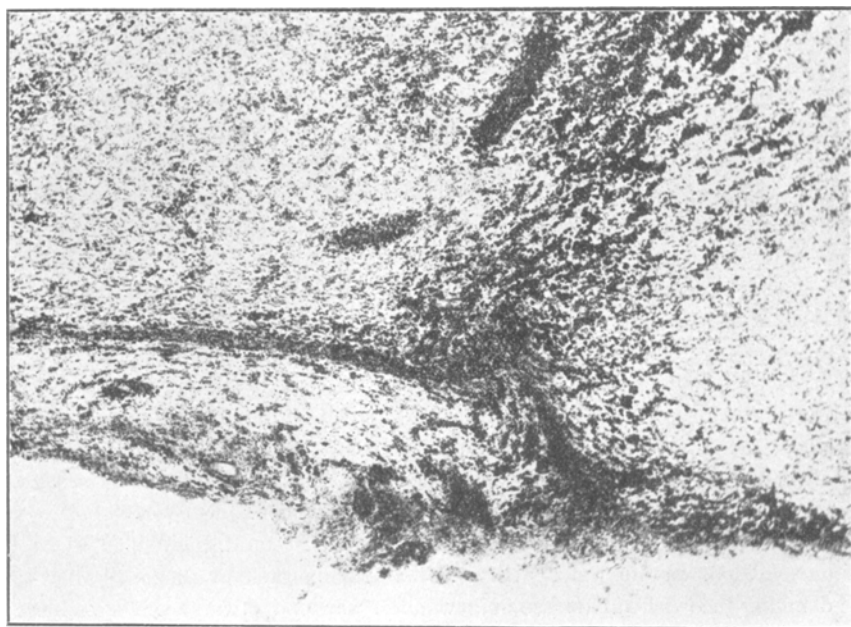


Fig. 5.

substanz jedoch geben Anlass zu diesbezüglichen Erwägungen. Denn ihre mikroskopische Struktur zeigt weitgehende Aehnlichkeit mit der von Grahl beschriebenen Missbildung, die ja gewissermassen als ein Naevus eigenartigen Baues im Gehirn aufzufassen ist. Hier wie dort finden sich Zellen, die in ihrer Morphologie den Chromatophoren gleichen, und am Ende einer Reihe von zahlreichen Uebergängen stehen pigmenthaltige und pigmentfreie Zellen indifferenter Gestalt, die, wenn man den Auseinandersetzungen Ribbert's folgt, den Naevuszellen der Haut oder unreifen, in ihrer Eigenart noch nicht charakterisierten Abkömmlingen von Chromatophoren in Parallele zu setzen wären. Ferner ist für die Beurteilung des Sachverhalts wichtig, dass weder bei Grahl noch bei uns der Aufbau der nervösen Substanz durch die fremdartigen Einlagerungen gestört wurde. Freilich können sich bösartige Geschwülste im Zentralnervensystem entwickeln, ohne dass eine auffällige Formveränderung desselben statthat (Schlesinger), doch ist wohl immer eine mikroskopisch feststellbare Schädigung der benachbarten Bezirke zu erwarten. In unserem Falle fehlt jede wesentliche Gewebsreaktion, abgesehen von einer Pigmentaufnahme in Organzellen des Gehirns und seiner Blutgefässe. Diese abnorme Pigmentierung kann über den Charakter der organfremden Zellen keinen Aufschluss geben. Denn bekanntlich findet sich sowohl in den Naevi der Farbstoff in Formelementen verschiedener Art abgelagert, wie auch in melanotischen bösartigen Geschwülsten und in ihren Metastasen die benachbarten organeigenen Zellen unter dem Einfluss des Tumors zur Pigmentaufnahme veranlasst werden.

Wenn auch einerseits manche Gründe dafür sprechen, dass es sich in den braunen Herden des Gehirns um kongenitale Missbildungen handelt, so besteht doch die Möglichkeit, dass wir es mit einem sekundären Einwuchern von Geschwulstzellen aus der Pia zu tun haben. Darauf weisen die Bilder aus dem linken Gyrus hippocampi hin, nach denen man den Eindruck erhält, als ob die Pigmentzellen von einer Stelle der Oberfläche in die Tiefe vordringen. Eine sichere Entscheidung über den wahren Sachverhalt wagen wir nicht zu treffen.

Es ist aber wohl mit Bestimmtheit anzunehmen, dass der Tumor an einer zirkumskripten Stelle begonnen und von da sich sekundär über die ganze Oberfläche des Gehirns und Rückenmarks verbreitet hat. Das Vorhandensein mehrerer Geschwulstzentren in der Leptomeninx ist bei der gleichmässigen Verteilung der Neubildung, die über die Oberfläche des Zentralnervensystems wie eine einheitliche Masse ausgegossen ist, nicht wahrscheinlich. Sobald ein maligner Tumor in der Leptomeninx zur Entwicklung gelangt oder von aussen bzw. vom Gehirn oder

Rückenmark in den Subarachnoidealraum einbricht, sind ihm alle Vorbedingungen zu diffuser Ausbreitung gegeben. Als solche kommen nach Grund vor allem zwei Momente in Betracht: erstens der mangelnde Wachstumswiderstand in den weiten Maschen des Subarachnoidealraums und zweitens die reichliche Gefässversorgung der Pia. Die Geschwulst kann sich ungehindert der Fläche nach ausbreiten und findet in der Pia einen ausgezeichneten Nährboden. Sie wird also zunächst die Maschen der Leptomeninx auszufüllen suchen, bevor sie auf die Gehirn- oder Rückenmarksubstanz übergeht oder die Arachnoidea nach aussen durchbricht. Dementsprechend hält es Grund mit Schlagenhauer für wahrscheinlich, dass in den Fällen, in denen ausser der diffusen Geschwulst in den Meningen noch ein grösserer Knoten in der Substanz des Zentralnervensystems gefunden wurde, der Ausgangspunkt der Neubildung meist in dem letzteren zu suchen ist.

Die malignen Tumoren verschiedener Art, Karzinome wie Sarkome, folgen in ihrem Verbreitungsmodus innerhalb des Schädel-Rückgratkanals einem einheitlichen Prinzip. Wo es sich um eine die weichen Häute des gesamten Zentralnervensystems diffus infiltrierende Neubildung handelt, wird die Basis des Gehirns und die Hinterfläche des Rückenmarks in gesetzmässiger Weise bevorzugt. Unser Fall bildet keine Ausnahme von dieser Regel. Die Grenze zwischen den bindegewebigen Hüllen und der nervösen Substanz wird von der Geschwulst meist genau innegehalten. Dabei ist zu beachten, dass die von der Pia in das Gehirn und Rückenmark eindringenden Blutgefässe und die Septen zum Bindegewebsapparat des Zentralorgans gehören.

Neben dem kontinuierlichen Fortschreiten gibt es für die maligne Neubildung noch eine zweite Art der Verbreitung in den Meningen: Die Aussaat von Tumorzellen durch Vermittlung des Liquor cerebrospinalis. Als solche ist das Vorhandensein von Geschwulstzellen in den Wucherungen des Ventrikelependyms zu deuten. Die Wucherungen stellen eine Reaktion des Ependyms auf die Einpflanzung der fremden Elemente dar.

Den gleichen Befund von Pigmentzellen auf der Ventrikelwand konstatierte Haeger in einem als ausgebreitetes Endotheliom der inneren Meningen des Gehirns beschriebenen Falle, der auch sonst weitgehende Ähnlichkeiten mit dem unsrigen zeigte, so dass die Vermutung nahe liegt, dass es sich bei beiden um übereinstimmende Prozesse handelt.

Während die Deutung des Untersuchungsbefundes in unserem Falle W. manche Schwierigkeiten bietet, liegen die Verhältnisse in der folgenden Beobachtung aus der Irrenanstalt Langenhorn wesentlich ein-

facher. Es standen mir zwar nur Teile des Gehirns und ein metastatischer Geschwulstknoten aus der Bauchhöhle für die mikroskopische Untersuchung zur Verfügung, doch genügte das Material, um der Lösung der besonders interessierenden Fragen näher zu treten. Ich gebe zunächst die wichtigsten Daten aus der Krankengeschichte und dem Obduktionsprotokoll, die ich der Lebenswürdigkeit des Herrn Dr. Lüdemann verdanke.

Die am 29. 1. 1844 geborene Näherin G. befand sich seit dem Jahre 1877 wegen einer mit epileptischen Krampfanfällen einhergehenden Geisteskrankheit dauernd in Anstaltsbehandlung. Auf die komplizierten und nicht ganz eindeutigen Erscheinungen der Psychose soll an anderer Stelle näher eingegangen werden. Hier ist von Wichtigkeit nur der folgende Sachverhalt: Ein auf der linken Wange vorhandener, etwa zweimarkstückgrosser Naevus pigmentosus begann im August des Jahres 1910 in der Mitte zu ulzerieren. Die Umrandung der Geschwürsfläche erhob sich wallartig. Wegen der daraus ersichtlichen malignen Entartung des Muttermales wurde dieses mit der Neubildung am 31. 10. 1910 im allgemeinen Krankenhaus Eppendorf exziiert. Die Wundheilung verlief ungestört. Im Juli 1912 zeigte sich ein Rezidiv auf der Wange, und gleichzeitig entwickelte sich ein hochgradiger Kräfteverfall, sodass das Vorhandensein von Metastasen im Innern des Körpers wahrscheinlich wurde. Unter allgemeiner Prostration und allmählich zunehmender Herzschwäche verstarb die Patientin am 14. 11. 1912.

Bei der am 16. 11. 1912 vorgenommenen Obduktion fanden sich markige, mit schwarzbraunen Einsprengungen versehene Metastasen im Netz, ein höckeriger, flacher, schwarzbrauner Tumor auf der Vorderseite der rechten Herzkammer und zwei braune Geschwulstknoten im Gehirn. Von den beiden letzteren sass der eine, etwa haselnussgrosse, im linken Schläfenlappen, der andere, der ein wenig grösser war, im rechten Scheitellappen. Beide lagen dicht unter der Oberfläche des Organs. Die weiche Hirnhaut der Konvexität war fast in ganzer Ausdehnung milchig getrübt und zeigte vereinzelte kaum linsengrosse schwarzbraune Herde und kleine unscharfe hellbraune Fleckungen. An der Gehirnbasis war die weiche Haut grau, zart und durchscheinend. Nirgends zeigten sich Verwachsungen mit der Dura, diese war auf ihrer Innenseite überall glatt und spiegelnd. An den Schlagadern des Gehirns bestanden arteriosklerotische Veränderungen. — Das Tumorrezidiv auf der linken Wange lag subkutan zwischen der Operationsnarbe und dem Ohr und hatte etwa die Grösse eines Taubeneies. Das Kinn war stark behaart; an ihm fanden sich mehrere kleine, dunkel pigmentierte, behaarte Naevi.

Mikroskopisch untersucht wurden: eine Lymphdrüsenmetastase aus dem Netz; der Geschwulstknoten aus dem rechten Scheitellappen des Gehirns; Teile aus seiner näheren und weiteren Umgebung; und Stücke des Kleinhirns. Zur Färbung wurde Hämatoxylin-Eosin, Toluidinblau und die van Gieson'sche Methode angewandt.

In der Drüsenmetastase sind grosse polygonale oder kurzspindelige Geschwulstzellen reihenförmig oder in länglichen Feldern angeordnet. Der helle, bläschenförmige Kern jeder Geschwulstzelle hebt sich scharf gegen das dunklere Protoplasma ab und enthält ein bis zwei oder auch drei intensiv gefärbte Kernkörperchen. Häufig finden sich Elemente mit mehreren Kernen, oft sind in grösseren Komplexen die Zellgrenzen nicht zu unterscheiden, sodass das Bild eines Syncytiums resultiert. Das Pigment ist in der Geschwulst unregelmässig verteilt. Es ist grobkörnig und schollig und ist dort, wo es vorkommt, meist so massenhaft vorhanden, dass es die Struktur der Zellen vollkommen verdeckt. In die Bindegewebskapsel der Drüse sind stellenweise Geschwulstinfiltrate eingelagert. Innerhalb und in der Nähe der pigmentierten Stellen der Neubildung enthalten auch Kapillar-Endothelien und Bindegewebszellen des äusserst spärlichen Geschwulststromas und Bindegewebszellen der Kapsel Pigment. Organgewebe der Drüse ist nur in einigen kleinen Bezirken noch erhalten. Man sieht hier feinste Blutgefässe von einer relativ dicken Schicht von Tumorzellen umgeben. Auch Plasmazellen finden sich den Gefässen angelagert.

Ganz evident ist die Anordnung der Geschwulstelemente um die Blutbahnen in dem Gehirntumor, und zwar besonders in seiner Mitte. Während in den Randpartien der charakteristische Aufbau verwischt ist und hier sich regellos Zelle an Zelle drängt, sodass von der Gehirnschubstanz nichts erhalten bleibt, überwiegt im Zentrum des Geschwulstknotens stellenweise das Gewebe des Organs, und nur um die Gefässe herum, allerdings in vielfachen Lagen, sind die Tumorzellen angehäuft (vgl. Abbildung 6). Zwischen den perivaskulären Ansammlungen, im Gehirngewebe selbst, sind nur vereinzelte Geschwulstelemente sichtbar. Morphologisch stimmen die Zellen des Knotens aus dem Gehirn mit denen der Drüsenmetastase überein.

Bei der Härtung hat sich die Neubildung aus ihrem Bett ausgeschält. Jenseits des dadurch entstandenen Spaltes dringen einzelne Geschwulstzapfen in das umliegende Gehirn vor. In ihrer nächsten Umgebung liegen solitäre Zellen oder kleine Zellkomplexe frei in der Gehirnschubstanz, und es finden sich perivaskuläre Lymphräume vollgepfropft von Tumorzellen. Ferner ist bemerkenswert ein reichliches Vorhandensein von Plasmazellen an den Gefässen in weiterem Umkreis, Auftreten von Körnchenzellen, Wucherungen der Glia und Degeneration von Ganglienzellen im Sinne der chronischen Veränderung Nissl's.

Die weiche Hirnhaut der Gehirnoberfläche zeigte in der Nähe des Tumors, soweit sie untersucht werden konnte, eine diffuse Infiltration von Geschwulstelementen (Meningitis sarcomatosa). Hier und dort

sieht man innerhalb der Infiltration kleine Anhäufungen von Zellen, die im Schnittpräparat teilweise schon mit blossem Auge erkennbar sind. Man könnte sie als miliare Geschwülstchen bezeichnen. Mit Vorliebe sitzen sie neben den Gefässen. Von der infiltrierten Leptomeninx aus erfolgt in verschiedenen Rindengebieten — nicht überall, und nicht überall gleichmässig — ein Einwuchern von Geschwulstzellen längs der Blutbahnen in das Gehirn: grössere und kleinere Blutgefässe sind dicht umgeben von diesen Zellen, doch überschreiten diese letzteren im allgemeinen nicht die Grenzen der Lymphscheiden.

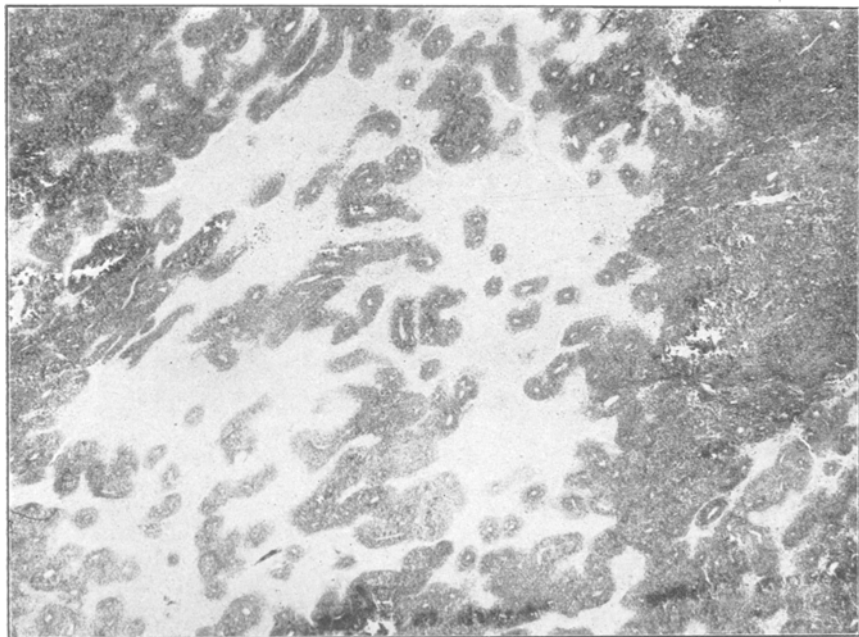


Fig. 6.

Soweit das Kleinhirn untersucht wurde, war es frei von Tumorbildung.

Was zunächst die Meningitis sarcomatosa betrifft, so besteht kein Zweifel darüber, dass sie von dem benachbarten Geschwulstknoten des Gehirns ausgegangen ist. Nachdem der Tumor in den Subarachnoidealraum durchgebrochen war, konnte er sich unter den günstigen Bedingungen, die sich ihm dort für seine Fortentwicklung boten, ungehindert ausbreiten. Die miliaren Knötchen sind wohl nicht auf eine frühzeitige Implantation von Geschwulstkeimen, sondern auf lokalisierte Wucherungs-

prozesse innerhalb der diffusen Infiltration zurückzuführen, die vielleicht in einer besonderen Lebensenergie einzelner Tumorelemente, vielleicht auch in Verminderung der Wachstumswiderstände begründet waren.

Der Krankheitsverlauf: der primäre Hauttumor im Gesicht, das zwei Jahre nach der Operation auftretende Rezidiv, die bei der Obduktion an anderen Stellen gefundenen Metastasen und das Vorhandensein zweier — nicht eines einzelnen — Tumoren im Gehirn, alles dies lässt darauf schliessen, dass es sich bei den letzteren um Metastasen des Hautsarkoms handelt. Auch die grosse Seltenheit primärer Melanome im Zentralnervensystem ist eine Stütze dieser Anschauung. Trotzdem muss man an die, wenn auch nur entfernt vorhandene Möglichkeit denken, dass sich die Geschwülste im Gehirn unabhängig von denen der Haut entwickelt haben; und zwar deshalb, weil der untersuchte Gehirntumor in seinem histologischen Aufbau den Typus darstellt, der fast durchweg bei den primären Chromatophoromen der Pia gefunden und demnach von Boit als charakteristisch für diese angesehen wurde. Nirgends kann die Anordnung von Geschwulstzellen um die Blutgefässe deutlicher ausgeprägt sein, als in unserem Fall.

Um demnach festzustellen, ob der mikroskopische Befund für die Frage nach der Herkunft der Geschwülste im Gehirn tatsächlich von Bedeutung ist, wurden die aus der Literatur bekannten metastatischen Melanosarkome des Zentralnervensystems zum Vergleich herangezogen. Unter den Arbeiten, die mir zugänglich waren, bringen nur die Veröffentlichungen von Wiener, Ribbert, Jamiesen und Bramwell, Dobbertin, Pol und Katsurada eine genauere Beschreibung der Histologie ihrer Gehirnetastasen. Bemerkt muss werden, dass Pol für seinen Fall die Frage offen lässt, ob es sich um eine primäre oder metastatische Neubildung im Gehirn handelt. Aus der Form und der Anordnung der Elemente die Entscheidung zu treffen, hält er nicht für angängig.

In den genannten Arbeiten ergab sich übereinstimmend, dass überall ausgesprochene Beziehungen der Geschwulstzellen zu den Blutgefässen vorhanden waren. So spricht also die Struktur des von uns untersuchten Tumorknotens aus dem Gehirn nicht gegen die Auffassung, dass es sich um eine Metastase des Melanosarkoms der Haut handelt. Die Zellen, die sich im Gehirn angesiedelt haben, vermehren sich und schieben sich in den Bahnen vorwärts, in denen sich ihnen der geringste Widerstand entgegensetzt, in den perivaskulären Lymphräumen. Der Gliamantel dieser Lymphwege grenzt sie zunächst gegen die eigentliche Gehirns substanz ab und bildet einen Schutzwall, so lange er Widerstand leisten kann.

Bei einem Vergleich unserer Fälle mit einander und mit Tumoren anderer Art sehen wir, dass das Melanosarkom des Zentralnervensystems sich in seinem Verhalten nicht prinzipiell unterscheidet von den übrigen bösartigen Geschwülsten, die sich an dem gleichen Ort entwickeln oder sich dort als metastatische Bildungen ansiedeln. Entscheidend für seine Gestalt und seinen Charakter ist der Boden, auf dem er wächst, und nicht eine im voraus vorhandene Eigenart seiner Elemente.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimen Obermedizinalrat Moeli und Herrn Professor Neuberger für die Ueberlassung des Materials und Herrn Dr. Marcuse und Dr. Jakob für ihre liebenswürdige Unterstützung bei den Untersuchungen meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

1. Boit, Ein Fall von Chromatophoroma durae matris spinalis. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. 1907. Bd. 1.
2. Borst, Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1902.
3. Bruns, Die Geschwülste des Nervensystems. Berlin 1908.
4. Dobbertin, Beitrag zur Kasuistik der Geschwülste. III. Melanosarkom des Kleinhirns und Rückenmarks. Ziegler's Beiträge. 1900. Bd. 28.
5. Grahl, Angeborener ausgedehnter Naevus pigmentosus in Verbindung mit Pigmentflecken im Gehirn. Ziegler's Beitr. 1906. Bd. 39.
6. Grund, Ueber diffuse Ausbreitung von malignen Tumoren, insbesondere Gliosarkomen in den Leptomeningen. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1906. Bd. 31.
7. Haeger, Ausgebreitetes Endotheliom der inneren Meningen des Gehirns. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 1911. Bd. 30.
8. Hirschberg, Chromatophoroma medullae spinalis. Virchow's Arch. 1906. Bd. 186.
9. Jamieson and Bramwell, Melanotic sarcoma, primarily of the skin, secondarily of the brain and other organs. Edinburgh medical journal. Juli 1887.
10. Katsurada, Ueber eine bedeutende Pigmentierung der Kapillarendothelien im Gehirn bei einer ausgedehnten Melano-Sarkomatose. Ziegler's Beiträge. 1902. Bd. 32.
11. Kölliker, Handbuch der Gewebelehre II. Leipzig 1896.
12. Minelli, Primärer melanotischer Gehirntumor. Virchow's Archiv. 1906. Bd. 183.
13. Oberndorfer, zitiert nach Boit.
14. Obersteiner, Anleitung beim Studium des Baues der nervösen Zentralorgane. Leipzig-Wien 1901.

15. Pick, Einige Rückenmarkstumoren, insbesondere über eine primäre melanotische Geschwulst (Chromatophorom des Rückenmarks). Berliner klin. Wochenschr. 1906. Nr. 26. S. 884.
16. Pigné, Une dégénérescence mélanique de la moelle épinière, extrait des procès-verbaux des séances de la société anatomique de Paris. Bulletins de la soc. anat. de Paris. 1841. T. 16. p. 236.
17. Pol, Zur Kenntnis der Melanose und der melanotischen Geschwülste im Zentralnervensystem. Ziegler's Beitr. 1905. 7. Suppl.
18. Ribbert, Ueber das Melanosarkom. Ziegler's Beitr. 1897. Bd. 21.
19. Rokitsansky, Allgem. Wiener med. Ztg. 1861. Nr. 15. Zitiert nach Pol.
20. Schlagenhauer, Arbeiten aus dem Institut für Anatomie und Physiologie des Zentralnervensystems an der Wiener Universität. Herausgegeben von Obersteiner. Bd. 7. S. 208. Zitiert nach Grund.
21. Schlesinger, Beiträge zur Klinik der Rückenmarks- und Wirbeltumoren. Jena 1898.
22. Sternberg, Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft, 7. Tagung, Karlsbad 1902. Berlin 1903. Zitiert nach Pol.
23. Stoerck, Melanosarcomatosis piaë matris. Wiener klin. Wochenschr. 1904.
24. Stroebe, Krankhafte Veränderungen der knöchernen Kapsel und Hüllen des Gehirns: in Flatau etc., Handbuch d. pathol. Anat. d. Nervensystems. Berlin 1904.
25. Thorel, Ein Fall von primärem melanotischem Sarkom der Rückenmarksmeningen. Münchner med. Wochenschr. 1907. Nr. 15.
26. Virchow, Pigment und diffuse Melanose der Arachnoides. Virchow's Arch. 1859. Bd. 16.
27. Virchow, Die krankhaften Geschwülste. II. S. 119ff. Berlin 1864/65.
28. Wiener, Ueber ein Melanosarkom des Rektums und die melanotischen Geschwülste im allgemeinen. Ziegler's Beiträge. 1889. Bd. 25.

Nachtrag bei der Korrektur: Nach Abschluss der vorliegenden Arbeit erschien:

K. J. Schopper, Ueber primäre Melanosarkomatose der Pia mater. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. 1913. Bd. 13. H. 1. — Auch sei auf die Publikation von G. Bösch, Ein Fall von primärem Melanosarkom des Zentralnervensystems bei multipler Sklerose, Zentralbl. f. innere Medizin, 1912, Nr. 36, hingewiesen.