

(Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik Jena [Direktor: Prof. Dr. H. Berger].)

Über das metastatische Carcinom des Zentralnervensystems.

Von
P. Hilpert.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. Januar 1926.)

Das metastatische Gehirncarcinom ist, wie ich einer Arbeit *Heinemanns*¹⁾ entnehme, bereits 1830 Gegenstand einer Veröffentlichung *Cruveilhers* gewesen. Seitdem sind zahlreiche weitere Veröffentlichungen über dieses Thema erfolgt. Besonderes Interesse gewann die Erkrankung seit *Oppenheims* erstmaligem Bericht über ausgesprochene Herdsymptome von seiten des Großhirns bei einem Magencarcinom, ohne daß sich irgendwelche organische Substrate dafür makroskopisch oder mikroskopisch im Zentralnervensystem hatten feststellen lassen. Die Ansichten über die Ursachen dieser Erscheinung kamen gelegentlich eines Vortrages *Saengers* in der Sitzung des ärztlichen Vereins in Hamburg im Jahre 1900²⁾ zur Debatte. Während *Saenger* die Ansicht *Oppenheims* von einer toxischen Fernwirkung des Carcinoms unter dem Hinweis auf die ausgesprochenen Herderscheinungen bestritt, trat *Nonne Oppenheim* bei mit der Bemerkung, daß auch bei anderen Erkrankungen (Urämie, Paralyse, anämische Spinalerkrankung usw.) Herdsymptome von seiten des Zentralnervensystems ohne anatomischen Befund eintreten. Wir können heute den Argumenten *Nonnes* nicht mehr beipflichten. Die Erkrankungen, die er zum Vergleiche anführt, sind von so schweren Allgemeinstörungen der Hirnrinde begleitet, daß sich die organischen Substrate für die Herdsymptome nur nicht scharf von ihnen abgrenzen lassen. Bei der anämischen Spinalerkrankung sind jetzt auch herdförmige Veränderungen im Großhirn gefunden worden [*Braun*³⁾, *Weimann*⁴⁾], und ich habe selbst vor kurzem über einen der-

¹⁾ Über die Metastasierung maligner Tumoren ins Zentralnervensystem. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **205**. 1911.

²⁾ Hirnsymptome bei Carcinommetastasen. *Neurol. Zentralbl.* 1900 und 1901.

³⁾ *Braun*: Über Hirnveränderungen bei funikulärer Erkrankung des Rückenmarks. *Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh.* **70**. 1924.

⁴⁾ *Weimann*: Großhirnveränderungen bei Anämie. *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie* **92**. 1924.

artigen Fall berichtet¹⁾. Es besteht jedenfalls keine Notwendigkeit, für die Herdsymptome bei diesen Erkrankungen noch besondere ursächliche Veränderungen zu suchen. — Im Anfang dieses Jahrhunderts haben sich dann die Berichte über metastatisches Gehirncarcinom gehäuft, und es kamen dazu Veröffentlichungen über das bis dahin vernachlässigte oder übersehene metastatische *Meningealcarcinom*. Die Berichte über die reaktiven Veränderungen in der Umgebung der Carcinommetastasen sind jedoch im allgemeinen nur sehr spärlich und unvollkommen gewesen. Ich werde sie, soweit nötig, später erwähnen. In den letzten 10 Jahren sind Veröffentlichungen über dieses Thema recht selten geworden. Ich finde lediglich Referate über eine Arbeit von *Hassing* und *Singer*²⁾ und eine solche von *A. Gans*³⁾, welch letztere jedoch nur klinisches Interesse hat. Ferner liegt ein Bericht *E. Meyers*⁴⁾ über 5 Fälle vor und ein auch mehr klinisch interessierender Fall von *K. Binswanger*⁵⁾. Vor kurzem ist eine ausführliche Bearbeitung von reaktiven Veränderungen in der Umgebung carcinomatöser und sarkomatöser Hirntumoren von *Neubürger* und *Singer*⁶⁾ erschienen, welche alle modernen Untersuchungsmethoden berücksichtigt. Soweit sie carcinomatöse Hirnmetastasen betrifft, stützt sie sich auf 7 Fälle. Das Resultat ihrer Untersuchungen fassen die Autoren folgendermaßen zusammen: „Die Krebse, die meist infiltrierend und zerstörend unter Durchbrechung der gliösen Grenzscheiden wachsen und das Hirngewebe, dessen Stelle sie nachher einnehmen, in bisher noch ungeklärter Weise rasch und spurlos zum Verschwinden bringen, verursachen in ihrer Umgebung folgende Veränderungen: Durchweg eine mehr oder weniger schwere, nach unserer Auffassung toxisch bedingte Nervenzellerkrankung; eine bald stärkere, bald schwächere Gliawucherung, die aber in selteneren Fällen ganz fehlen kann, wobei man dann regressive Veränderungen der Glia trifft; mehr oder weniger ausgedehnten Markscheidenabbau und Aufnahme der Zerfallsprodukte in Körnchenzellen; mäßige Gefäßvermehrung, Wucherung der mesenchymalen Fi-

¹⁾ Großhirnveränderungen bei anämischer Cerebrospinalerkrankung. Vortrag, gehalten auf der Vers. d. Mitteldtsch. Psychiater u. Nervenärzte am 2. XI. 1925 in Jena.

²⁾ *Hassing* und *Singer*: Histopathology of cerebral Carcinoma. Ref. Zentralbl. f. d. ges. Psychiatrie u. Neurol. **33**. 1923.

³⁾ *Gans, A.*: Krebsmetastasen im Gehirn. Ref. Zentralbl. f. d. ges. Psychiatrie u. Neurol. **35**. 1924.

⁴⁾ *Meyer, E.*: Zur Kenntnis der Carcinommetastasen des Zentralnervensystems, insbesondere der diffusen Carcinomatose der weichen Häute. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. **66**. 1922.

⁵⁾ *Binswanger, K.*: Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **68/69**.

⁶⁾ Über reaktive Veränderungen in der Umgebung carcinomatöser und sarkomatöser Hirntumoren. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **255**. 1925.

brillen und Rundzellinfiltrate.“ — Über einen weiteren Fall berichtet *H. Korbsch*¹). Ich komme später noch auf ihn zurück.

Über die Häufigkeit des metastatischen Gehirncarcinoms läßt sich schwer ein bestimmtes Urteil gewinnen, da selbst massenhaft kleine Knötchen im Gehirn fast symptomlos verlaufen können und deshalb klinisch nicht erfaßt werden. Oft sind die kleinen Metastasen auch makroskopisch nicht zu erkennen und entgehen so einer histologischen Untersuchung. Einer Statistik von *Georg Bilz*²) entnehme ich folgende Zahlen: In den Jahren 1910—1919 sind im Pathologischen Institut Jena unter 4125 Sektionen Erwachsener 700 Carcinome vorgekommen. Darunter fand sich 1 primäres Gehirncarcinom und 9 metastatische. Diese Zahl ist auffällig niedrig. Es ist jedoch, wie schon erwähnt, zu bedenken, daß gelegentlich das Gehirncarcinom der makroskopischen Diagnose bei der Sektion entgeht, besonders dann, wenn es sich nur um diffuse Meningealmetastasen handelt, die ja bis zum Jahre 1910 fast stets übersehen worden sind. Der eine meiner Fälle wäre auch der Diagnose auf dem Sektionstisch entgangen, wenn nicht die mikroskopische Untersuchung des Gehirns vorgenommen worden wäre. Jedenfalls erklärt die seltene Feststellung des metastatischen Gehirncarcinoms seine spärliche histopathologische Bearbeitung.

In unserer Klinik sind in den letzten 4 Jahren 6 Fälle von Krebsmetastasen im Zentralnervensystem beobachtet worden. Davon sind 2 Fälle wieder aus der Klinik ausgeschieden, einer kam zur Sektion und bot nur ausgedehnte herdförmige Metastasen in der Dura des Rückenmarks, ein Fall ist von *Neubürger* und *Singer* in ihrer Arbeit verwertet worden. Die übrigen 2 Fälle, die Metastasen eines Bronchialcarcinoms im Rückenmark und Gehirn boten, sind Gegenstand des nachfolgenden Berichtes.

Fall 1: Richard Me., Fleischermeister, 54 Jahre alt, am 21. VII. 1924 der Klinik überwiesen und am 24. VII. 1924 gestorben. Familienanamnese o. B. Früher immer gesund gewesen, außer einer *Rippenfellentzündung* im Jahre 1918. Vor einem Vierteljahr traten Hinterkopf- und Rückenschmerzen auf, zu denen sich allmählich neuritische und arthritische Schmerzen im rechten Bein und in der linken Schulter gesellten. In den letzten 14 Tagen vor der Aufnahme war ein rascher körperlicher und geistiger Verfall eingetreten. Die Sprache hatte einen eigenartigen Charakter angenommen, sie war „matt“ geworden, und Pat. hat, wie seine Frau berichtet, manche Worte nicht herausbringen können. Das Gesicht zog sich beim Sprechen zusammen und bekam allmählich einen starren Ausdruck. Pat. schlief am Tag sehr viel und war nachts sehr unruhig. Schließlich wurde er zeitweise ganz desorientiert und beging unsinnige Handlungen (lief im Hemd auf

¹⁾ *Korbsch, H.:* Über die paralyseähnliche Verlaufsart des Tumor cerebri. Ein Fall von multiplem metastatischem Carcinom. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. **72**. 1925.

²⁾ *Bilz, G.:* Über die Häufigkeit der bösartigen Geschwülste im Jenaer Sektionsmaterial von 1910—1919. Inaug.-Diss. 1921.

den Hof, zog die Kleider seiner Frau an, wurde gewalttätig gegen letztere, legte sich ins Bett seiner Tochter usw.). Vorübergehend war er einsichtig und verlangte, in die Klinik gebracht zu werden. Während der letzten 2 Tage vor der Einlieferung war er unsauber mit Kot. Blasen- und Mastdarmstörungen sind jedoch nicht beobachtet worden. Von seiten der inneren Organe wurde vom behandelnden Arzt lediglich ein katarrhalischer Befund über der rechten Lungenspitze erhoben. Dazu bestand immer etwas Husten ohne Auswurf. Der einweisende Arzt schreibt über das Verhalten in den letzten Tagen: „Oft redete er unsinniges Zeug, war sehr vergeblich geworden und imponierte als Paralytiker.“ Die Wassermannreaktion im Blute war jedoch negativ.

Bei der Aufnahme war Pat. stark benommen, wurde aber nach einigen Stunden freier. Er war über Ort und Zeit leidlich orientiert und gab Namen, Beruf und Alter richtig an. Es fiel sofort die leise, verwaschene Sprache auf und die Art, wie er beim Sprechen die gesamte Gesichtsmuskulatur krampfhaft zusammenzog. Testworte wurden nicht nachgesprochen. Gemütlich war er sehr reizbar und aufgeregter.

Körperlich war Pat. stark reduziert und wog bei 162 cm Größe nur 84 Pfund. Die stark mit Warzen besetzte Haut war schlaff und ließ sich in großen Falten abheben. Das Blutbild ergab außer Fehlen der Eosinophilen keinen pathologischen Befund.

Lungen: Beschleunigte röchelnde Atmung. Geringe Schallverkürzung über den Spitzen. L. v. o. einige Rasselgeräusche.

Herz o. B. Puls klein, weich, frequent. Arterien derb, geschlängelt. Blutdruck 115/65 mm Hg. Bauchdecken stark gespannt, Kahnbauch. Leber, Milz o. B. Beim Betasten des Leibes starke Schmerzäußerungen. Starke Flatulescenz. Keine Drüsenschwellungen, keine Ödeme. Der Urin enthält etwas Eiweiß, aber keinen Zucker. Spez. Gewicht 1030. Reaktion sauer. Diazo negativ.

Liquordruck gesteigert, Wa. R. negativ. Globulinereaktionen negativ. 2/3 Zellen. Sediment o. B. — Kernig beiderseits +. Beugebewegungen des Kopfes finden Widerstand und sind sehr schmerhaft. Sämtliche Sehnenreflexe und auch die Hautreflexe sind links stärker als rechts. Auffallserscheinungen von seiten der Pyramidenbahnen bestehen nicht. Der Schädel ist diffus klopfempfindlich. — Sensibilität, Romberg, Gang, Augenbewegungen nicht zu prüfen. Cornealreflex + =. Rechte Pupille weit, entrundet, linke infolge alter Verletzung myotisch verzogen. L.R. rechts träge und wenig ausgiebig, links etwas prompter. Konvergenzreaktion nicht zu prüfen. Rechte Papille blaß, Venen ziemlich stark gefüllt, jedoch keine Stauungspapille. Linke Papille wegen der Maculae nicht zu sehen. — Der rechte Mundwinkel hängt. Über die Funktion der übrigen Hirnnerven ist ein Urteil nicht zu gewinnen.

Am 2. Tag mußte Pat. ins Untersuchungszimmer getragen werden. Sein Gesicht war schmerzverzerrt; er ächzte und stöhnte, reagierte kaum auf Anruf und sank sofort in eine tiefe Benommenheit. Die Atmung war kurz, beschleunigt und röchelnd, die Muskulatur der Extremitäten war stark hypotonisch. Er ließ Kot und Urin unter sich gehen. Temperatur 38,4.

Am 3. Tag war er schwer somnolent. Kernig- und Nackensteifigkeit ganz ausgesprochen.

Am 4. Tag morgens Temperatur 38,8. Am Nachmittag unter Verschlechterung des Pulses und der Atmung Exitus.

Eine genaue Diagnose war bei dem Zustand des Mannes und der kurzen Beobachtungszeit intra vitam nicht möglich, zumal er auch vor Bekanntwerden des Resultates der Liquoruntersuchungen, die Pa-

ralyse und Lues cerebrospinalis hätten ausschließen lassen können, starb. Auch eine röntgenologische Lungenuntersuchung und eine genaue Untersuchung des Magen-Darmtractus war nicht möglich. Für eine Meningitis, für die die klinischen Symptome sprachen, war der Zellbefund im Liquor zum mindesten ungewöhnlich.

Die Sektion (Pathologisch-Anatomisches Institut Jena) ergab folgendes:

Primäres *Bronchialcarcinom* des rechten Oberlappens mit Metastasen in den Hilusknoten rechts, der Leber, beiden Nebennieren und Nieren, sowie den retroperitonealen Lymphdrüsen. Es handelt sich um ein solides polymorphzelliges Carcinom, von dem Bronchialepithel ausgehend. Wachstum vorwiegend in dem Interstitium. Im Gehirn und Rückenmark wurden auf frischen Schnitten zunächst keine Herde gefunden. Erst bei der weiteren Sektion zur mikroskopischen Untersuchung, die etwa eine Stunde später stattfand, traten reichlich Metastasen, besonders im Stirnhirn, im Kleinhirn, in den Stammganglien und in der Brücke hervor. Die Knötchen hoben sich von der Umgebung fast nicht ab und erschienen im Gegensatz zum Hirngewebe etwas glasig.

Zum Zwecke der mikroskopischen Untersuchung wurden folgende Methoden angewandt: Die üblichen Doppelfärbungen, *Niobl*, *Elastica*, Eisenreaktion, Markscheiden nach *Spielmeyer*, Fett nach *Herxheimer*, Fibrillenimprägnation nach *Bielschowsky*, Tannin-Silbermethode nach *Achucarro-Klarfeld*, Glia nach *Holzer*, Fuchsin-Lichtgrünfärbung.

Die Ca-Metastasen erschienen in ihrem Aufbau ziemlich einförmig. Sie bildeten überall solide Stränge um die vermehrten Gefäße, sandten Zapfen in das umgebende Gewebe und zeigten nur an einzelnen Stellen zentrale Zerfallserscheinungen. Von Verdrängungerscheinungen ist an dem umgebenden Gewebe nichts festzustellen. Im Pallium finden sich die Metastasen am häufigsten in der peripheren Markschicht, welche in ihrer Umgebung zahlreiche kleine Lücken aufweist.

Die *Ganglienzellen* der Hirnrinde in der Umgebung der Ca.-Metastasen zeigen vorwiegend Schrumpfungsprozesse, pyknotischen Kern und geschlängelte Fortsätze (chronische Zellerkrankung). Daneben finden sich ausgesprochene schwere Zellerkrankungsformen mit kleinem dunklen Kern, zerfallendem Zelleib und Ringelchenbildung. Ubiquitär finden sich in der ganzen Rinde Zellerkrankungsformen, wie man sie bei toxischen und sonstigen Allgemeinerkrankungen häufig findet: Chromolyse, Schwellung des Zelleibs und große helle Kerne. Die auffälligste Erscheinung in der unmittelbaren Umgebung der Ca.-Metastasen und in der peripheren Markzone ist die circumsripte schwere *Neuronophagie*. Von den Zellen der tiefen Rindenschichten der betroffenen Stellen ist kaum eine zu finden, die nicht von einem Wall von Gliazellen umgeben wäre, die in die Zelle eindringen, sie stark de-

formieren und schließlich ganz zum Verschwinden bringen. An ihrer Stelle bleibt dann ein kleines Gliaherdchen zurück [Abb. 1]¹⁾, welches gelegentlich durch Zusammenfließen mehrerer Herdchen größeren Umfang annehmen kann. So findet sich in der tiefen Schicht der agranulären Frontalrinde ein derartiger Herd, in dem sich neben von Gliazellen noch umfaßten Resten von Ganglienzellen große protoplasmatische Gliazellen mit schmalem, dunklem, ganz randständigem Kern und Gitterzellen finden. Der Protoplasmaleib, der die kleinen stern-

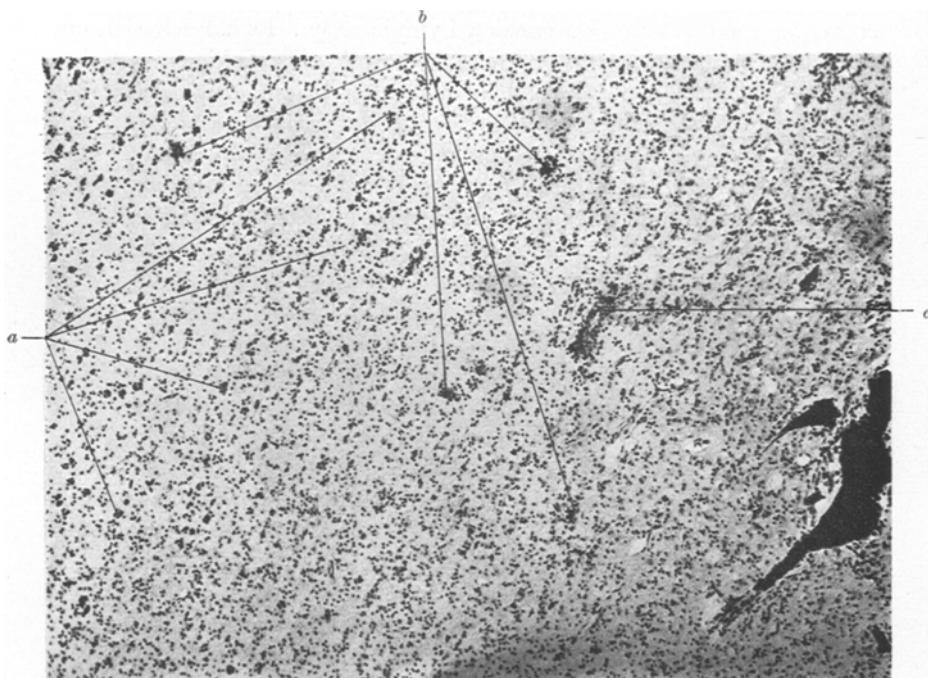


Abb. 1. Metastase in der Rinden-Markzone des Großhirns (Fall 1). Großer Ca.-Zapfen rechts. Starke Glawucherung. Massenhaft Neuronophagien (a). Mehrere Gliaherdchen (b). Geringe Rundzellinfiltration eines Gefäßes (c). Nißl-Toluuidinblau. $K_2Cr_2O_7$ 2%, $CuSO_4$ 5%. Planar 20. Vergr. 55×.

förmigen Herde bildenden Gliazellen zeigt feinkörnige, leicht metachromatisch gefärbte Struktur, so daß sich die Herdchen auch durch ihre Färbung von dem umgebenden Gewebe gut abheben. Es liegt nahe, die veränderte Färbung und Struktur des Plasmaleibes auf Abbauprodukte der Ganglienzellen zurückzuführen.

¹⁾ Die Photographien wurden liebenswürdigerweise von Herrn Prof. Köhler im mikrophotogr. Institut der Fa. Carl Zeiß, Jena hergestellt, wofür ich ihm auch an dieser Stelle herzlichst danke.

W. Scholz¹⁾ hat die herdförmig protoplasmatische Gliawucherung zum Gegenstand einer eingehenden Studie gemacht. Er fand die beschriebenen Gliaherdchen bei sehr vielen infektiösen und toxischen Allgemeinerkrankungen mit und ohne entzündliche Begleiterscheinungen und bei herdförmigen Gewebsschädigungen außerhalb des den Herd umgebenden reaktiven Gliawalls. Er unterscheidet zwischen pericellulären und perivasculären Herdchen, welch letztere ich nicht beobachtet habe. Sch. kommt ebenso wie ich zu dem Schluß, daß die pericellulären Gliaherdchen „im Dienste des Abbaues und der Abräumung neurogener Zerfallsprodukte“ stehen. Auch Körnchenzellen innerhalb der Herde sind von Sch. und von mir beobachtet worden. Teilungsvorgänge, vor allem mitotische, habe ich nicht gesehen. Oesterlin²⁾, der ebenfalls eine Reihe von Fällen auf herdförmige Gliawucherungen untersucht hat, hat ähnliche Beobachtungen gemacht, jedoch beschränken sich seine Untersuchungen auf Nißlpräparate, und Verf. scheidet nicht zwischen protoplasmatischer und faseriger Gliawucherung. Er spricht von „denselben anatomischen Veränderungen bei durchaus verschiedenen Krankheitsbildern“, gleichgültig ob es sich um Gliaherde im obigen Sinne oder um Gliawälle um zentrale Nekrosen, wie bei der perniziösen Anämie oder um reaktive Gliaherde bei der Hirnpurpura handelt. Bei der einseitigen Untersuchungsmethode entfällt auch jede Stellungnahme zu der biologischen Bedeutung der gliösen Reaktion.

Besonders zu erwähnen sind noch die Veränderungen der Purkinjezellen des Kleinhirns. Sie zeigen in unmittelbarer Nähe der Metastasen schwere Zerfallserscheinungen und sind zum Teil nur noch als Zellschatten zu erkennen. Auf weite Strecken sind sie ganz ausgefallen. An ihrer Stelle findet sich eine erhebliche Gliawucherung, jedoch ist ein ausgesprochenes Gliastruchwerk, wie es Neubürger und Singer bei einem ihrer Fälle abbilden, nirgends zu finden. In weiterer Entfernung vom Ca. sind die Purkinjezellen unverändert. — Die großen Zellelemente des Putamens zeigen in der Nähe der Metastasen grobklumpige Nißlschollen, die vor allem am Rande des Kernes angehäuft sind. — Im oberen Brust- und im Halsmark sind die Ganglienzellen der Vorderhörner vollkommen mit intensiv scharlachfärbbarem Lipoid angefüllt.

Die *Glia* ist in der Umgebung der Metastasen stark vermehrt (Abb. 2) und zeigt vorwiegend sog. gemästete Formen. Regressive Elemente sind sehr wenig zu sehen. Außerordentlich große, plasmareiche, zum Teil mehrkernige Formen finden sich vor allem um die Kleinhirn- und Stammganglienmetastasen. Hier finden sich auch Gliazellen mit großen

¹⁾ Scholz, W.: Über herdförmige, protoplasmatische Gliawucherungen von syncytialem Charakter. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 79. 1924.

²⁾ Oesterlin, E.: Über herdförmige Gliawucherung. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 88. 1924.

Vakuolen und dunklen, vielgestaltigen Kernen. Unmittelbar am Rande der Ca.-Knötchen finden sich im Holzerpräparat riesige Faserbildner und dicke Gliafilze und daneben viel Formen, die fraglos dem *Hortega*-schen Zelltyp zuzurechnen sind. Über die gliösen Herdreaktionen protoplasmatischer Natur s. oben.

Im *Bielschowskipräparat* laufen zahlreiche Nervenfasern ununterbrochen durch die Metastasen. Zum Teil sind die Fibrillen zu dichten

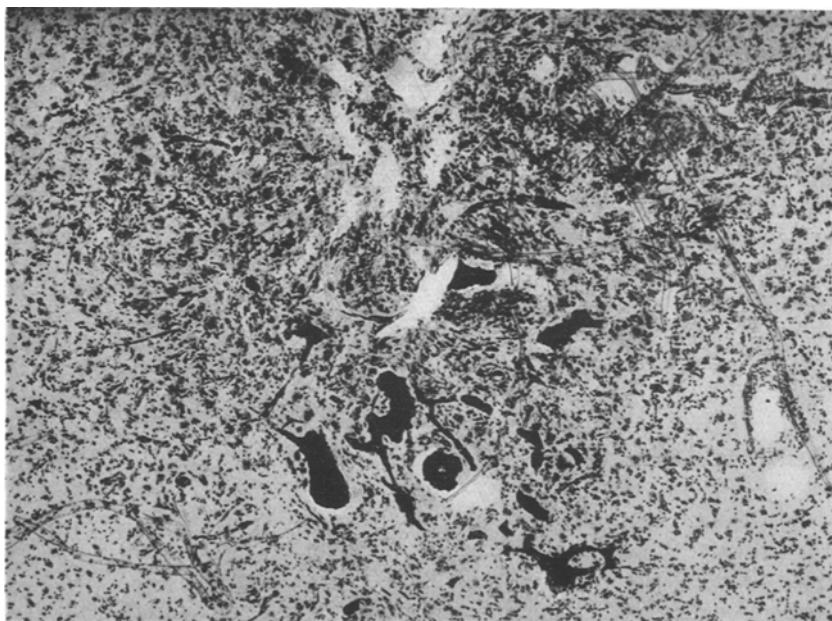


Abb. 2. Metastase im Putamen (Fall 1). Zahlreiche Ca.-Zapfen. Enorme Gliawucherung. Vorwiegend „gemästete“ Gliazellen und Faserbildner. Nißl-Toluidinblau. $K_2Cr_2O_7$ 2%, $CuSO_4$ 5%. Planer 20. Vergr. 55×.

Bündeln zusammengedrängt. Vereinzelt finden sich Aufreibungen und gabelförmige Teilungen der Fasern.

Das *Markscheidenpräparat* lässt markhaltige Fasern in den Metastasen selbst nicht erkennen. Sie brechen meist am Rande der Knötchen ab oder laufen durch die Hirnsubstanz zwischen ihnen und zeigen da die bekannten Degenerationserscheinungen.

Im Nißlpräparat finden sich in unmittelbarer Umgebung der Ca.-Zapfen reichlich *Plasmazellen*, die die Gefäße zum Teil völlig einscheiden (Abb. 3). In etwas weiterer Entfernung finden sich vereinzelt mäßige kleinzellige Infiltrationen der Gefäßscheiden. Stellenweise sind die Gefäßwandzellen stark gewuchert, und es finden

sich Mitosen und Anzeichen von Gefäßsprossung. Die Gefäße sind in der Nähe und zwischen den Metastasen vermehrt und erweitert. Die *Elastica* ist zu feinmaschigen Netzen aufgesplittert und nicht mehr so intensiv färbbar wie normalerweise. Die Gefäßwandzellen sind in weiter Umgebung der Metastasen beladen mit intensiv grün pigmentierten körnigen Stoffen, die keine Eisenreaktion geben.

Das *Achucarropräparat* zeigt in den Metastasen des Großhirns und Stammes keinerlei mesenchymale Wucherungen; dagegen finden sich

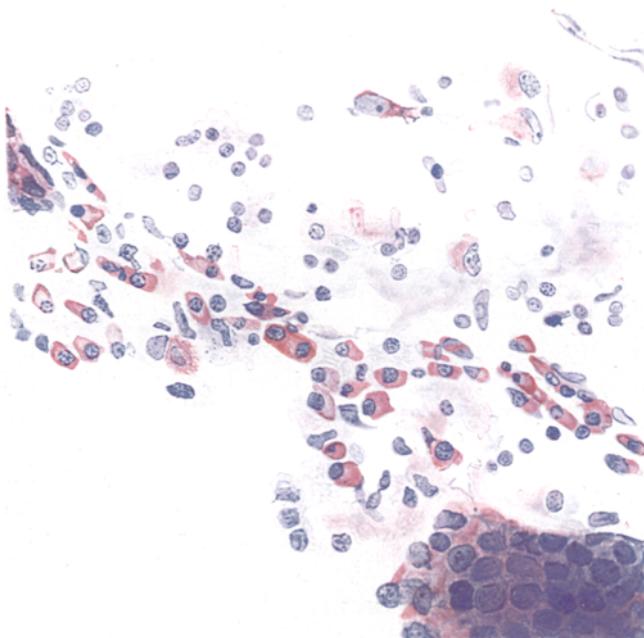


Abb. 3. Metastase im Großhirn (Fall 1). Zahlreiche Plasmazellen um ein Gefäß zwischen 2 Ca.-Zapfen. Gemästete Gliazellen. Nißl-Toluidinblau.
Zeichnung. Obj. D. Oc. 4.

zwischen den Ca.-Zapfen des Kleinhirns mäßig ausgedehnte Mesenchymnetze (Abb. 4).

Dort, wo sich eine Metastase bis in die Molekularschicht der Hirnrinde ausdehnt, erweist sich die Pia stark bindegewebig gewuchert. Im übrigen habe ich trotz eifriger Suchens meningeale Ca-Metastasen nicht finden können. Auch entzündliche Reaktionen der Pia waren nur selten zu sehen; am stärksten war sie an einer umschriebenen Stelle am oberen Halsmark. Überall finden sich in den übrigens über die Norm gliareichen Randzonen der Rinde, sowie in den Ventrikelwandungen massenhaft *Corpora amyacea*. Reichlich sind sie auch in der weißen

Substanz des Rückenmarks und in der Umgebung einzelner Metastasen zu sehen.

Das *Herxheimerpräparat* zeigt das Gewebe zwischen den Ca-Strängen beladen mit Fettkörnchenzellen, die stellenweise zu kompakten Plaques zusammenfließen. In der Umgebung der Metastasen ist mobiler Fettabbau nirgends festzustellen. Es finden sich lediglich fixe Gliazellen mit Lipoiden beladen. Die Ca.-Zellen selbst enthalten ziemlich viel Fett.

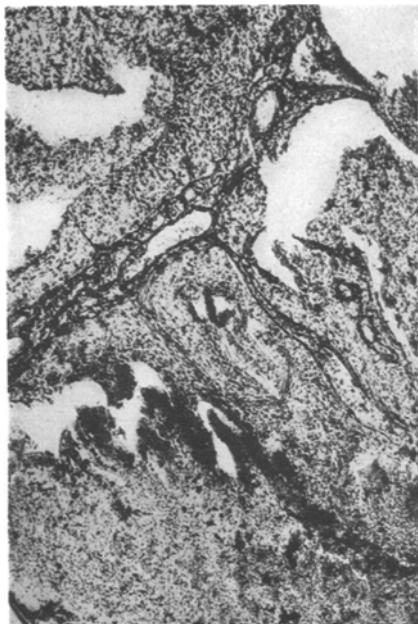


Abb. 4. Metastase im Kleinhirn (Fall 1). Mesenchymnetz zwischen 2 Ca.-Zapfen. Achucarro-Klarfeld. $K_2Cr_2O_7$, 2%. Planar 20. Vergr. 55 \times .

ronophagien geschildert habe, ein Zusammenhang, der jedoch hier nicht in Frage kommt.

Zusammenfassend hat die mikroskopische Untersuchung folgendes ergeben:

In der nächsten Nachbarschaft der Metastasen findet sich eine schwere Schädigung der Ganglienzellen, wie sie auch von *Neubürger* und *Singer* beschrieben wurde. Bilder, wie sie die Autoren in Abb. 3 ihrer Arbeit wiedergeben, sind häufig zu sehen, nur sind die Kerne im allgemeinen kleiner und unregelmäßiger. Die Glia zeigt an fast allen Metastasen starke protoplasmatische und faserige Reaktion, wie sie von N. u. S. bei ihren Fällen Schm., We. und Hu. beschrieben worden ist.

Die Ganglienzellen und die Glia lassen sowohl in der Nähe der Metastasen als auch in der Rinde schwerere fettig-pigmentöse Degenerationen nicht erkennen.

Die Eisenreaktion am Schnittpräparate ist überall völlig negativ ausgefallen.

Im Rückenmark wurde nur eine Metastase im Dorsalmark an der Grenze der hinteren Wurzel und der Hinterstränge gefunden. Die reaktiven Erscheinungen in ihrer Umgebung sind gering. Es finden sich nur einige wenige faserbildende Gliazellen. In der Höhe der Hinterstrangkerne finden sich neben einer starken Vermehrung der Randglia in der weißen Substanz mehrere Gliasternchen, die genau dieselben Bilder darbieten, wie sie *Spielmeyer* S. 143ff. seiner Histopathologie des Nervensystems darstellt, und wie ich sie oben als Folgezustand von Neu-

Soweit die Nißl- und Holzerpräparate eine solche Differenzierung gestatten, sind Hortegazellen in erheblichem Maße an der Gliawucherung beteiligt, und es sind Anhaltspunkte für eine Abräumfunktion dieser Zellen nicht aufzufinden. — Auffällig ist die enorme phagocytäre Funktion der Glia in der Umgebung der Großhirnmetastasen. Da, wo die Substitution der Ganglienzellen beendet ist, bleiben Gliasternchen bestehen, die offenbar Abbauprodukte der Ganglienzellen aufzunehmen. Neuronophagien durch Krebszellen, wie sie *O. Fischer*¹⁾ und *Hassing* und *Singer* beschreiben, habe ich bei diesem Fall nicht beobachtet. Die Abräumtätigkeit der Glia ist — abgesehen von in dem vom Tumor abgeschnürten, dem Untergang verfallenen Gewebesteinen — in der Umgebung der Ca.-Metastasen gering. Fetthaltige Tumorzellen wurden, wie von mir, auch von *N. und S. Korbisch* und anderen beobachtet.

Meningealmetastasen, wie sie nach dem klinischen Befund zu erwarten waren, wurden nicht gefunden. Es fand sich lediglich an verschiedenen Stellen eine meist zellarne Bindegewebshyperplasie der Pia und unbedeutende Rundzellinfiltrationen.

In der Umgebung der Metastasen und in ihnen selbst spielt die bindegewebige Reaktion nur eine geringe Rolle.

Interessant sind die reaktiven Erscheinungen von seiten der Gefäße. Abgesehen von der in der Literatur mehrfach beschriebenen Gefäßvermehrung und -erweiterung finden sich vor allem reichlich große, teils mehrkernige *Plasmazellen*, wie man sie häufig bei der progressiven Paralyse und nach *Spielmeyer* bei der Schlafkrankheit findet, und stellenweise eine erhebliche Wucherung der Gefäßwandzellen mit Gefäßsprossung. Die Plasmazellen sind am häufigsten um die *kleinen Ca.-Zapfen* zu finden. Plasmazellen bei Carcinomen²⁾ sind bekannt, und zwar sind sie stets in dem lymphocytären Infiltrationswall um das Ca. gefunden worden. In unserem Falle jedoch ist ein solcher Infiltrationswall nirgends vorhanden. Auch sind lymphocytäre Gefäßinfiltrate nur ganz selten und in kleinem Umfange zu sehen, vor allem fehlen sie aber in unmittelbarer Nähe der Tumoren, wo die Plasmazellbildung am stärksten ist. Es kann nicht angenommen werden, daß in der kurzen Zeit des Bestehens der Metastasen, wie sie aus dem Krankheitsverlauf zu erschließen ist, die entzündliche Reaktion bereits wieder abgeklungen sei. So scheinen nach den vorliegenden Bildern die Plasmazellen Abkömmlinge der Gefäßwandzellen zu sein. Für eine Entstehung aus

¹⁾ *Fischer, O.:* Zur Kenntnis der multiplen metastatischen Carcinome des Zentralnervensystems. Jahrb. d. Psychiatrie u. Neurol. **25**. 1905. — F. faßt die Beziehungen zwischen Ganglienzellen und Ca-Zellen allerdings anders auf, indem er sie als Ca-Metastasen in „pericelluläre Lymphräume“ analog den Metastasen in die perivasculären Lymphräume auffaßt.

²⁾ Vgl. *Schaffer, I.:* Die Plasmazellen. Jena 1910 und *Joannovitz:* Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **20**.

Lymphocyten, wie sie allgemein angenommen wird (*Pappenheim, von Marschalko, Nißl*) bestehen keine Anhaltspunkte. Ganz anders stellen sich z. B. die Plasmazellen in einem in unserer Sammlung sich findenden Fall von Sarkom des Großhirns dar, wo die Gefäße im Bereich des Sarkoms stark infiltriert sind und wo sich im Infiltrat, wie bei den meisten entzündlichen Prozessen, vereinzelte Plasmazellen finden. Hier sieht man nur kleinere Formen, die anscheinend Lymphocyten ihre Herkunft verdanken, mit anderen Worten genetisch in unmittelbarem Zusammenhang mit der Entzündung stehen. Es ist auch bekannt, daß Plasmazellen gehäuft in der Form wie beim Carcinom beim Sarkom nicht vorkommen. Wie erklärt sich nun ihre Entstehung im vorliegenden Falle? Eine kausale Erklärung für die Entstehung der Plasmazellen gibt *Joannowicz*, indem er sie zurückführt auf die Reizwirkung fermentativer Stoffe, was sich mit ihrem Vorkommen in der Umgebung von Carcinomen sehr wohl vereinbaren läßt. Einen teleologischen Erklärungsversuch für das Vorkommen von Plasmazellen beim Impfcarcinom gibt *Da Fano*¹⁾, indem er sie als den „morphologischen Ausdruck eines organischen Verteidigungsprozesses“ auffaßt und sie als den cellulären Ursprung der Immunitätsreaktion betrachtet, welch letztere Annahme von *Goldmann* durch die Feststellung, daß die Plasmazellen den konstantesten Bestandteil des kleinzelligen Infiltrationswalles um das Impfcarcinom in jeder *Entwicklungsstufe* und Lokalisation darstellen, widerlegt wird. Wenn hier auch die Verhältnisse insofern andere als in unserem Falle sind, als dort die Plasmazellen als Begleiterscheinungen des Entzündungsprozesses auftreten, so kann man doch in Berücksichtigung des Vorkommens der Plasmazellen überhaupt dem ersten Teil der Theorie *Da Fanos* und der von *Joannowicz* zustimmen. Unser Fall zeigt nun, daß die Plasmazelle auch bei rein proliferativen Vorgängen seitens der Gefäße vorkommen, daß sie mit anderen Worten der Ausdruck der Reaktion verschiedener mesodermaler Zellelemente auf Krankheitsprozesse sein kann. Es ist in diesem Zusammenhang von Interesse, daß auch der Übergang von Gefäßwandzellen zu Lymphocyten behauptet wird, so daß die Herkunft der Plasmazellen aus diesen beiden Zellelementen nicht allzu ungewöhnlich erscheint.

Im übrigen finden sich mesenchymale Reaktionen nur bei den offenbar älteren Metastasen des Kleinhirns im Sinne von Mesenchymfaser netzen und Elasticaaupfsplitterungen.

Fall 2: Conrad Ma., Schuhhändler, 62 Jahre alt, am 30. III. 1925 der Klinik überwiesen und am 8. IV. 1925 gestorben. Familienanamnese belanglos, ebenso der Lebenslauf bis zur Erkrankung. Vor 2 Jahren *Rippenfellentzündung*. — Vom

¹⁾ Zit. nach *Herxheimer* und *Reinke*: Pathologie des Krebses. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **16**, II. 1912.

September 1924 an hatte er ein Vierteljahr lang einen süßlichen Geschmack im Mund, so daß ihm auch saure Speisen süß schmeckten. Während dieses Zeitraumes hatte er fast jeden Morgen nüchtern Erbrechen. Schon seit Anfang 1924 bestanden häufig Kopfschmerzen und Schwindelanfälle und dauernd quälender Husten mit Auswurf. Geistig war er immer frisch und leistungsfähig.

3 Wochen vor der Aufnahme in der Klinik trat Husten in verstärktem Maße auf, ließ jedoch bald wieder nach, und es setzten Blasenbeschwerden ein im Sinne der Ischiuria paradoxa. Einige Tage darauf trat hartnäckige Stuhlverhaltung auf, dann bemerkte Pat., daß er in der Umgebung des Anus ganz gefühllos geworden war und daß die 4. linke Zehe taub war. Damit trat auch eine Incontinentia alvi ein. Dann machte sich eine Unsicherheit beim Gehen bemerkbar, und es setzten heftige Schmerzen in den Waden ein, und an den Fußsohlen hatte Pat. dauernd das Gefühl des Ameisenlaufens. 8 Tage vor der Aufnahme bei uns wurde er der Chirurgischen Klinik in Jena bereits mit der Diagnose: „Prostatacarcinom mit multiplen Metastasen im Rückenmark“ überwiesen, und diese Diagnose wurde dort bestätigt. Da Pat. wegen seiner Wadenschmerzen einen Suicidversuch machte, wurde er der Psychiatrischen Klinik überwiesen.

Wir erhoben folgenden Befund: Kräftig gebauter Mann in stark reduziertem Ernährungszustand. Über der ganzen Lunge bronchitische Geräusche ohne Dämpfung. Herz etwas verbreitert, keine Geräusche. Puls 116, klein, regelmäßig. Arterien derb, geschlängelt. Blutdruck 110 mm Hg. — Bauchorgane ohne objektiven Befund. Ischiuria paradoxa. Incontinentia alvi. Urin o. B. Wa.R. im Blut und Liquor negativ. Liquordruck nicht erhöht. Pandy: Spur Trübung. Nonne-Apelt und Weichbrodt negativ. 10/3 Zellen, keine pathologischen Formbestandteile im Sediment.

Nervensystem: Anconäusphän. + =. Pa.S.R. +, rechts stärker als links. Ach.-S.R. θ. Plant.-R. + =. Babinski θ. Bauchreflex nur links unten gelegentlich schwach auslösbar (Laparatomiearbeit!). — Kopfpercussion überall sehr schmerhaft. Reithosenanästhesie. — Arm- und Beinbewegungen frei und koordiniert. Nur die Bewegung der Füße war aktiv leicht behindert. Gang steif und unsicher. Romberg +, meist nach rechts. Augenbewegungen frei. Nystaktische Zuckungen beim Blick nach links. Cornealreflex + =. — Pupillen mittelweit, rechts weiter als links, unruhig. Lichtreaktion mäßig prompt und ausgiebig. C.R. intakt. Augenhintergrund o. B. — Facialis o. B. Zunge zeigt nach rechts. Geruch, Gehör, Sprache intakt.

Psychisch war Pat. völlig orientiert. Die intellektuellen Funktionen waren in keiner Weise gestört. Die Stimmungslage war dem schweren Krankheitszustand völlig adäquat. Er jammerte dauernd über seine Schmerzen, die ihn oft fast zur Verzweiflung brachten. Die Merkfähigkeit war nicht reduziert.

Die Lähmung der Füße machte rapide Fortschritte. Am Tage vor dem Exitus war Pat. benommen und zeigte motorische Reizerscheinungen von seiten des rechten Armes im Sinne eines anhaltenden Zitterns. Über den Lungen war rechts oben Knistern zu hören und eine deutliche geringe Dämpfung festzustellen. Die Temperatur betrug 37,5. Am 9. Tage nach der Aufnahme unter Temperatursteigerung auf 38,6 und zunehmenden Lungenercheinungen Exitus letalis.

Die Diagnose bot bei dem chirurgischerseits diagnostizierten Prostatacarcinom keine Schwierigkeiten und wurde auf metastatisches Carcinom vorwiegend des Conus terminalis gestellt. Ferner wurde eine Metastase im linken zentralen Arzentrum angenommen.

Sektionsbefund (Pathologisch-Anatomisches Institut Jena):

Primäres *Bronchialcarcinom* des linken Unterlappens bei chronischer Bronchitis und chronischer Pneumonie. Einbruch des Tumors in Se-

kundärbronchen. Ausgedehnte Metastasen im Hilus, paratrachealen und paraaortalen Lymphdrüsen sowie dem Bifurkationslymphknoten, in Schilddrüse, Nebennieren und Pankreas. Multiple Metastasen in der linken Kleinhirnhemisphäre, isolierte Metastase in der hinteren Zentralwindung rechts und dem Conus terminalis des Rückenmarks.

Obliteration beider Pleurahöhlen, dilatative Hypertrophie des rechten Herzens. Braune Atrophie von Herzmuskel und Leber. Milzhyperplasie. Chronische Gastritis. Prostatahypertrophie, Balkenblase, Cystitis, Uretritis, Pyelitis.

Gehirngewicht 1650 g. Außen- und Innenfläche der Dura spiegelnd. Pia etwas fibrös. Seitenventrikel etwas erweitert (Hemisphären und Stammganglien wurden nicht seziert). Kleinhirn: Im Unterwurm etwa in der Mittellinie kirschgroße, hämorragisch durchsetzte Tumormetastase. Weitere kleinere in der linken Kleinhirnhemisphäre. Gefäße der Hirnbasis zart. Hirnödem.

Wirbelsäule und übriges Skelettsystem frei von Metastasen.

Mikroskopisch: Lungentumor: Kleinzelliges solides Ca. Metastasen haben gleichen Charakter. — Prostata: Fibro-myo-adenomatöse knotige Hypertrophie; stellenweise überwiegend adenomatöser Knoten; kein Anhalt für Ca.

Das Gehirn und der obere Teil des Rückenmarks wurde unserer Klinik liebenswürdigerweise unseziert zur weiteren Untersuchung überlassen.

Es fanden sich auf Frontalschnitten massenhaft scharf abgegrenzte, durch ihre bläulich-violette Färbung gegen das Hirngewebe abstechende, meist ovale Metastasen im Stirnhirn einschließlich beider Zentralwindungen. Ferner wies auch das ganze übrige Hemisphärenhirn zerstreute Ca.-Metastasen auf, deren größte im rechten Ammonshorn zu finden waren. Stammganglien, Mittelhirn und Medulla oblongata sowie der Rest des Rückenmarks waren frei.

Mikroskopische Untersuchung: Außer den beim ersten Fall angegebenen Untersuchungsmethoden wurde auch auf Fibrin gefärbt.

Im Gegensatz zum Fall 1 zeigen die an sich kleinzelligen Ca.-Metastasen sehr verschiedene Strukturen. Wie schon mikroskopisch zu erkennen war, boten sie meist einen gegen das umgebende Gewebe gut abgrenzbaren ovalen oder kreisrunden Tumor ohne jede Zapfenbildung. Verdrängungerscheinungen am umgebenden Gewebe sind auch hier nicht festzustellen. Am häufigsten haben die Metastasen ihren Sitz in der Rinden-Markzone. Sie sind außerordentlich gefäßreich, worauf schon das makroskopische bläulich-violette Aussehen hinwies. Auf dem Schnitt findet man daher vielkammerige Gefäßpakte, der Ausdruck für die enorme Schlägelung im Ca. Ferner finden sich zahlreiche Mitosen und Riesenzellbildungen in den meisten Tumoren, besonders da,

wo bereits, wie im Kleinhirn, zentrale Nekrosen festzustellen sind. Vielfach finden sich kleine Blutungen per diapedesin neben den großen Arrosionsblutungen in den Kleinhirnmetastasen. Die perivasculären Zellhaufen umschließen kleine im Untergang begriffene und von stark regressiven Zellformen erfüllte, zum Teil auch perivasculäre Infiltrate von Lymphocyten und Leukocyten enthaltende Gewebsteile. Im Gegensatz zum ersten Fall sind die meisten der kleinen Tumoren umgeben

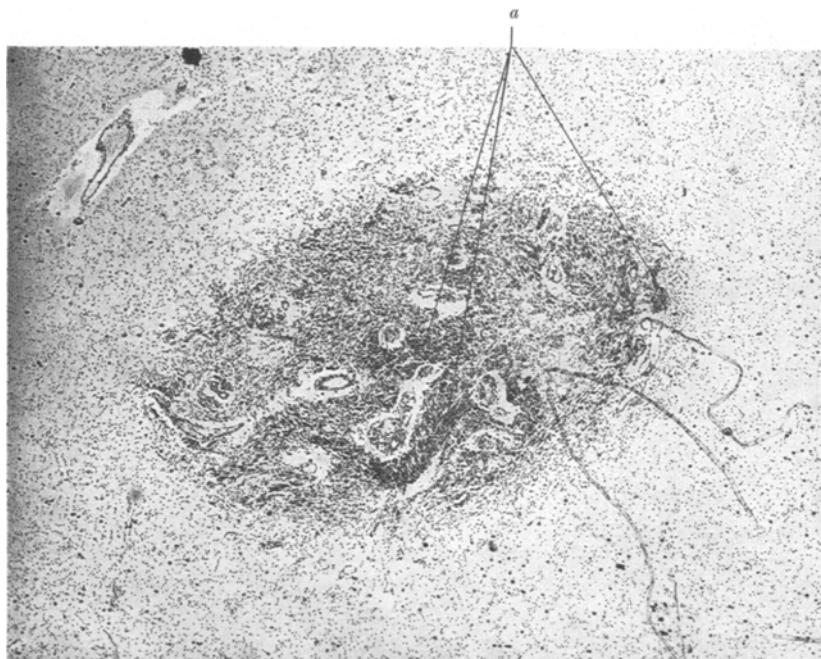


Abb. 5. Metastase in der weißen Substanz der r. Hemisphäre (Fall 2). Die Metastase zeigt nur wenig Ca.-Zellen (a) und besteht im übrigen aus dichten Fibroblastenzügen um zahlreiche Gefäße, deren Wandzellen gewuchert sind. NiCl-Toluidinblau. $K_2Cr_2O_7$ 2%, $CuSO_4$ 5%.
Mikrotar 35 mm. Vergr. 30×.

und durchsetzt von erheblichen Zügen von Bindegewebszellen. An einem Schnitt, der eine Metastase peripher traf, sind Tumorzellen kaum noch zu sehen, sondern es finden sich fast nur massive Fibroblastenzüge, so daß man den Eindruck einer sarkomatösen Neubildung gewinnt (Abb. 5). Es scheint, als ob diese mesodermale Wucherung den *direkten Einbruch* des Ca. in das umgebende Gewebe verhindert. Während die schon makroskopisch zu erkennenden Metastasen in sich gut abgeschlossen sind, finden wir im Gegensatz zum ersten Fall zahlreiche miliare Metastasen, die meist nur aus einigen Ca.-Zellen um ein

kleines Gefäß bestehen (Abb. 6). Einmal konnte ich in der Nähe einer Metastase eine deutliche Neuronophagie durch Tumorzellen feststellen.

Die *Ganglienzellen* zeigen in der Umgebung der Metastasen sehr unterschiedliche Bilder. Im Vordergrund stehen 2 Erkrankungsformen, einmal solche, die ausgesprochen der schweren Zellerkrankung *Niβls* entsprechen, dann solche, die mehr an die anämische Zellerkrankung erinnern. Erstere Form ist charakterisiert durch wabigen, am Rande vielfach arrodierten, nicht mehr strukturierten, zum Teil ganz unförmlichen

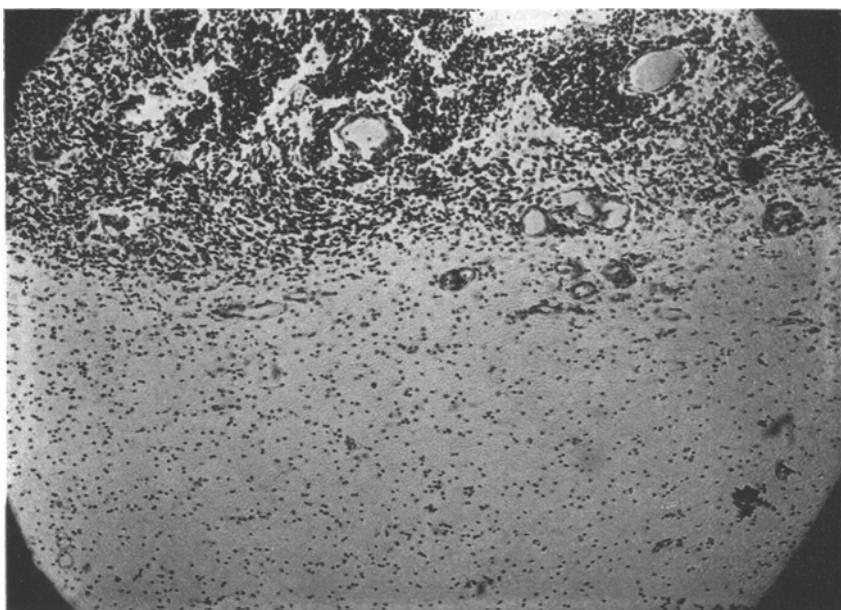


Abb. 6. Metastase im Großhirn (Fall 2). Die perivasculären Ca-Wucherungen umgeben von einem dichten Bindegewebszellwall. Unten rechts eine milare Metastase. Endothelwucherung um die Metastase. NiBl-Toluidinblau. $K_2Cr_2O_7$ 2%. 5 (0,15) Homal I. Vergr. 80^{1/2}.

Zelleib und kleinen dunklen, zum Teil eckigen Kern. Die zweite Form zeigt schmalen, gut begrenzten, homogen hell gefärbten strukturlosen Zelleib mit konkaver Basis und dunklem, meist dreieckigem Kern mit deutlichem Kernkörperchen. Daneben finden sich stark geblähte, pigmentreiche Zellen ohne Nißlstruktur mit kleinem, dunklem, völlig homogen gefärbtem Kern, welche Form ebenfalls der schweren Zellerkrankung zuzurechnen ist. Ferner sieht man reichlich blasses Zellschatten mit noch angedeuteter Wabenstruktur, aber ohne Kern. Die *Glia* ist in der Umgebung dieser Zellen *regressiv* verändert. In der Umgebung einer Metastase der vorderen Zentralwindung sind die Betzschens Zellen meist nur schwach angefärbt, die Kerne deutlich abge-

grenzt, aber ebenfalls sehr hell mit einem dunklen, scharf vorspringenden Kernkörperchen. Der Zelleib enthält reichlich sehr *feinkörniges, grünliches Pigment*. Die Zellen der *dritten* Schicht dieser Region sind durchweg sehr gebläht und enthalten einen riesigen, kaum abgrenzbaren Kern und ebenfalls reichlich das soeben geschilderte Pigment. Auch die Glia, die durch Kernhyperchromasie ausgezeichnet ist, enthält dieses Pigment. Auch finden sich einige einzelne große progressive Gliaformen. Die Ganglienzellen der obersten Schichten dieser Gegend zeigen wiederum Formen, die der schweren Zellerkrankung *Niöls* zugerechnet werden müssen: Zelleib in Auflösung, zum Teil perinukleäre Tigrolyse, Kern hyperchromatisch bis pyknotisch. Die Glia ist regressiv verändert und mit grobkörnigem Pigment beladen. Die Zellelemente der übrigen Rinde sind durchweg im Sinne der akuten Schwelung, wenn auch nicht immer typisch, verändert. Vielfach finden sich fleckweise Zellausfälle, besonders in den oberen Schichten, wie überhaupt die Elemente dieser Schichten diffus am meisten geschädigt sind.

In der Nähe der *Kleinhirnmetastasen* erweisen sich die *Purkinjezellen* an Zahl sehr reduziert. Sie zeigen blassen, strukturlosen, scharf umgrenzten Zelleib mit hyperchromatischem Kern. Die Zellen des Nucl. dentatus zeigen zum größten Teil Schrumpfungserscheinungen und dunklen Kern. Ihr ganzer Zelleib ist wie die umgebende Glia beladen mit dem oben bereits erwähnten feinkörnigen Pigment. Die Schicht der Purkinjezellen ist stark aufgelockert und zeigt erhebliche Vermehrung der Gliazellen. Das Ca. macht vielfach, nachdem es die Körnerschicht zum Verschwinden gebracht hat, an der Grenze der Molekularschicht halt.

Im Gegensatz zum ersten Fall fällt auf, daß von gliösen Neuronophagien um die Metastasen herum fast nirgends etwas zu bemerken ist. Die *gliöse Reaktion* um die Tumoren beschränkt sich auf reichliche, zum Teil riesige mehrkernige Mastzellen. Eine faserige Gliareaktion ist nicht festzustellen. Dagegen zeigt im *Holzerpräparat* die erste Schicht der Rinde stellenweise einen sehr dichten gliösen Grenzwall mit reichlich großen Faserbildnern.

Im *Bielschowskipräparat* sind die Metastasen durchzogen von reichlichen Fibrillen.

Markhaltige Nervenjasern sind innerhalb der Tumoren nicht zu erkennen, ziehen aber stellenweise noch ziemlich reichlich zwischen ihnen hindurch. — An den *Gefäßen* in und um die Tumoren zeigt sich, neben der schon erwähnten Gefäßvermehrung, eine stellenweise enorme Wucherung der Gefäßwandzellen mit Mitosen und mit Zeichen der Gefäßsprossung (Abb. 6). Viel häufiger als im Fall 1 finden sich auch in weiterer Umgebung der Metastasen kleinzelige lymphocytäre und leukocytäre Infiltrationen mit vereinzelten kleinen Plasmazellen, die an

ihrer Färbung und an dem hellen zentralen Hof zu erkennen sind. Ihre Kerne sind durchweg regressiv und erscheinen strukturlos dunkel. Gefäßbeinscheidung durch Plasmazellen wie im ersten Falle sind nicht zu beobachten. Ferner zeigen die Gefäße, wie auch die Pia eine Vermehrung der Mastzellen. Das *Elasticapräparat* zeigt eine Vermehrung und Aufsplitterung der Elastica im Bereich der Metastasen. —

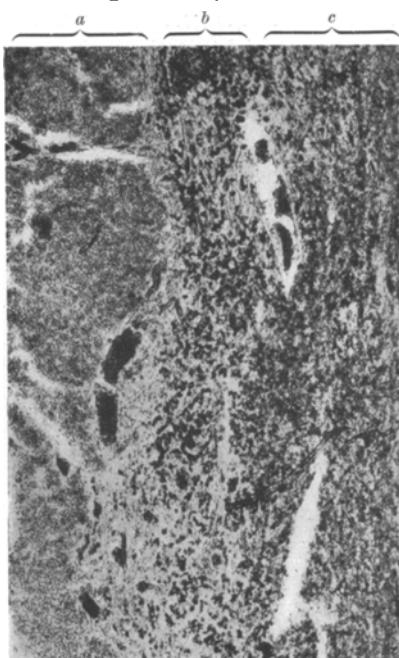


Abb. 7. Metastase im Ammonshorn (Fall 2). Die Metastase (a) gegen das Hirngewebe (b) abgegrenzt durch einen Wall von Körnchenzellen (c). Herxheimer-Scharlachrot. Ohne Filter. Planar 20. Vergr. 55×.

gewebe, welches dem Untergang verfallen ist, zeigt natürlich ebenfalls massenhaft Körnchenzellen. Die Ganglienzellen der Rinde zeigen allenthalben erhebliche Verfettung, und überall finden sich kleine gliöse Körnchenzellen.

Fibrinfärbungen lassen zwischen den Ca.-Strängen feine lockere Fibrinnetze erkennen.

Im *Rückenmark* waren weitere Tumoren nicht mehr zu finden. Die Pia wies außer leichter bindegewebiger Hyperplasie keine wesentlichen Veränderungen auf. Die weißen Stränge zeigten sekundäre Degeneration mit Lückenbildung, reichlichen Corpora amyacea und Fettkörnchenzellen.

Im *Achucarropräparat* sind mesenchymale Fasernetze nicht festzustellen, doch sei erwähnt, daß es nicht gelungen ist, brauchbare Präparate von Metastasen des Kleinhirns herzustellen.

Das Gefäßbindegewebe ist stark hyperplastisch. In der peripheren Markschicht finden sich vereinzelt isomorphe perivasculäre Gliosen, wie ich sie auch bei anämischer Spinalerkrankung gesehen habe.

Die *Pia* zeigt geringe Infiltrationserscheinungen mit vereinzelten Plasmazellen und stellenweise reichlich pigmentbeladene Tumorzellen. Erheblich ist die Pia-infiltration im Bereich des Kleinhirns.

Im *Herxheimer-Fettpräparat* erweisen sich einzelne, besonders *ältere* Metastasen im Ammonshorn umgeben von einem Wall von Körnchenzellen, wie ihn sonst nur *Korbsch* beschrieben hat (Abb. 7). An dem Fettabbau sind die Gefäße stark beteiligt. Das abgeschnürte Gehirngewebe,

Die histologische Untersuchung dieses Falles ergibt also bemerkenswerte Unterschiede zum ersten. Das Wachstum der Ca.-Metastasen erfolgt mehr flächenhaft unter lebhafter Mitosen- und Riesenzellbildung. Gegen das umgebende Gewebe besteht ein gewisser Abschluß durch dichte Fibroblastenwucherung, während im ersten Fall der Tumor durch kräftige faserige Gliawucherung abgestützt ist. Im zweiten Fall ist stellenweise starker Fettabbau des den Tumor umgebenden Gewebes, welcher im ersten Falle völlig fehlt. Hochgradige gliöse Neuronophagie mit zurückbleibenden Gliarosetten und Sternchen im ersten, fast völlig fehlende gliöse und nur einmal beobachtete carcinomatöse Neuronophagie im zweiten Fall. Dort keine ins Gewebe verstreuten kleine miliare Ca.-Zellhäufchen, die hier mehrfach zu beobachten sind. Die Pia ist im ersten Falle frei von Ca.-Zellen, während sich im zweiten Fall in ihr vereinzelte Metastasen finden. Entzündliche Reaktionen an den Gefäßen und der Pia sind im zweiten Fall häufig, im ersten nur vereinzelt zu finden. Die Metastasen des zweiten Falles sind viel gefäßreicher als die des ersten. Schließlich sei noch hervorgehoben, daß im zweiten Fall Stammganglien, Zwischen- und Mittelhirn völlig frei von Metastasen befunden wurden.

Beiden Fällen eigentlich ist eine sehr lebhafte proliferative Gefäßwandzellwucherung und Gefäßneubildung, die im ersten Fall mit reichlicher Plasmazellbildung einhergeht, während sich spärlich regressiv veränderte Plasmazellen im zweiten Fall nur im Bereich entzündlicher Infiltrate finden.

Die Ganglienzellen in der Umgebung der Tumoren zeigen schwere Schädigungen im Sinne der „chronischen“, „schweren“ und „anämischen“ Zellerkrankung. In der ganzen Rinde finden sich Schwellungsvorgänge an den Ganglienzellen. Die Purkinjezellen sind in der Nähe der Metastasen geschrumpft, blaß homogen gefärbt und zeigen ein hypochromatisches Kerngerüst, oder sie sind wie im ersten Teil im Sinne der schweren Zellerkrankung verändert.

Fettig degenerative Vorgänge an den Ganglienzellen der übrigen Rinde sind im zweiten Fall viel ausgeprägter als im ersten. Überhaupt läßt sich feststellen, daß die destruktiven Ganglienzellerkrankungen im zweiten Fall räumlich viel ausgedehnter und schwerer sind als im ersten.

Die kräftige *protoplasmatische* Gliawucherung um die Metastasen herum ist beiden Fällen eigentlich. Betr. der Markscheiden und Fibrillen verhalten sich beide Fälle ebenfalls gleich.

Die beiden Fälle bestätigen also zunächst die Feststellung *Neubürgers* und *Singers*, daß die circumscripten schweren deletären Zellveränderungen in der Umgebung der Ca-Metastasen charakteristisch für diese sind. Auch die protoplasmatische Gliawucherung scheint

konstant festzustellen zu sein. Ferner ist charakteristisch für die Carcinome die erhebliche proliferative, mesenchymale Reaktion, wie sie sich in Wucherung der Gefäßwandzellen mit Mitosenbildung, Gefäßsprossung und -vermehrung kundgibt. Daß auch geringe mesenchymale Fasernetze sich entwickeln können, beweist mein erster Fall. — Bei der Erkrankung der Ganglienzellen mögen wohl in der Hauptsache toxische Momente eine Rolle spielen. Sicher spielt aber auch die Unterbrechung ihrer Leitungsverbindungen eine nicht unwesentliche Rolle. Den Argumenten *Neulürgers* und *Singers* für die toxische Natur der Zellschädigung kann ich nur zustimmen. *Redlich*¹⁾ hält die diffuse Zellerkrankung der Rinde beim Carcinom nicht für wesentlich toxisch bedingt, da er bei 4 verschiedenen Tumoren (Gliom, Endotheliom, Carcinom, Tuberkel) die gleichen Veränderungen in der Hirnrinde feststellen konnte. Er hält die Hirnschwellung und die dadurch bedingte Ernährungsstörung der Rinde für das wesentliche ursächliche Moment bei der Entstehung der diffusen Ganglienzellschädigung. Mir scheint diese Schlußfolgerung nicht bindend, da eine toxische Wirkung von seiten aller dieser Tumoren viel näher liegend ist. — Im ersten Fall wird der Zelluntergang noch beschleunigt durch die schwere Neuronophagie durch Gliazellen. Die an Ausdehnung schwerere Zellerkrankung im zweiten Falle hängt wohl zusammen mit der deutlichen miliaren Aussaat von Ca-Zellen ins Gewebe. Auf die *toxische* Wirkung der Metastasen muß nach den Erfahrungen bei der anämischen Spinalerkrankung auch die perivaskuläre Gliose um die Gefäße in der Nähe von einzelnen Metastasen aufgefaßt werden.

Stellung wäre noch zu nehmen zu der Differenz im histologischen Befund beider Fälle. Im einen Fall ist die Reaktion auf das Eindringen des Carcinoms in das Gewebe eine gliöse, wozu wir auch die Neuronophagieprozesse rechnen müssen, im anderen Falle wird eine Isolierung der Tumoren durch Bindegewebelemente erstrebt, und zwar dem Anscheine nach mit besserem lokalen Erfolg. Der beschränkteren Ausdehnungsmöglichkeit der Metastasen in der Fläche entspricht eine stärkere Gefäßvermehrung und Schlängelung in ihnen. Trotzdem finden sich am umgebenden Gewebe keine Verdrängungsscheinungen. Das mag damit zusammenhängen, daß das Wachstum hauptsächlich entlang den Gefäßen stattfindet. Im übrigen bestätigen die Befunde in diesen beiden Fällen die Bemerkung *Girardi*²⁾, daß in seinem Fall Bindegewebsstroma um so weniger zu finden ist, je infiltrativer das Wachstum der Metastasen stattgefunden hatte. —

¹⁾ *Redlich*: Über diffuse Hirnrindenveränderungen bei Hirntumoren. *Arb. a. d. neurol. Inst. d. Wien. Univ.* **15**. 1907.

²⁾ *Girardi*: Über Carcinommetastasen im Kleinhirn. *Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol.* **31**. 1912.

Die Ansicht *Neubürgers und Singers*, daß es sich bei den Metastasen ohne faserig gliöse Reaktion um ältere handeln könne, bei denen es schon wieder zu Zerfall und regressiver Umwandlung der Glia gekommen sei, trifft für meinen zweiten Fall sicher nicht zu, denn regressive Gliaelemente dieser Genese sind in der Umgebung der Metastasen nicht festzustellen. Die Tatsache der verschiedenen Reaktion überhaupt läßt natürlich nur Vermutungen zu. Es liegt am nächsten, sie auf den verschiedenen Aufbau der Metastasen zurückzuführen, denn der zweite Fall zeichnet sich gegenüber dem ersten aus durch kleinere Zellelemente, weniger soliden Zellverband und stärkere Neigung zu Mitosen- und Riesenzellbildung. Natürlich könnte auch das verschiedene Alter der Prozesse bei diesen Differenzen eine Rolle spielen. Eine Erklärung der Frage ist zumal an Hand von 2 Fällen nicht möglich, deshalb möge dieser kurze Hinweis genügen.

Zur *Klinik* beider Fälle brauche ich nur kurz Stellung zu nehmen. Der Verlauf des ersten Falles findet in der Literatur eine ganze Reihe von Analogien. Die meisten Autoren betonen den raschen Verlauf der Erkrankung vom Auftreten der ersten Symptome an. Auch von den 7 Fällen *Neubürgers und Singers* scheinen 4 im Verlaufe von 4—6 Wochen nach Auftreten der ersten zentralen Symptome letal verlaufen zu sein. Im übrigen verweise ich betr. der in der Literatur zu findenden Fälle auf die Zusammenstellung *Heinemanns*. — Auffällig ist das Fehlen von Meningalmetastasen bei den ausgesprochenen meningitischen Krankheitssymptomen meines ersten Falles. Allerdings fehlten auch serologisch im Liquor alle Symptome für meningitische Reize. Wahrscheinlich sind für diese Metastasen im Bereich der hinteren Wurzeln, die der Untersuchung entgangen sind, verantwortlich zu machen. Bei der Verbreitung der Metastasen von den Lungen nach dem Rückenmark ist dieser Weg über die Wurzelscheiden ja kein ungewöhnlicher. Die Zusammenfassung der Symptomatologie der metastatischen Gehirncarcinome, wie sie *Knierim*¹⁾ gibt, trifft auf diesen Fall weitgehendst zu: „Anfangs allgemeine Beschwerden . . ., dann evtl. psychische Störungen, die an Erscheinungen der Hysterie (welche Fehldiagnose in der Literatur öfter zu verzeichnen ist, vgl. auch *E. Meyer*, l. c. Verf.) der Paralyse (vgl. *Korbsch*: l. c.), der Neurasthenie, evtl. auch der Dementia praecox anklingen können; es folgen Ausfallserscheinungen von seiten der Hirnnerven . . . Mitunter starke Schwankungen der Störungen. Fast ausnahmslos fehlen besondere Hirndruckerscheinungen. Später meist Auftreten von spinalen Erscheinungen. Schmerzen und Steifigkeit am Kopf und Wirbelsäule . . . Delirien und komatöse Zustände . . .“. Auch unser Fall erinnerte klinisch sehr an Paralyse, zu-

¹⁾ Zit. nach *Heinemann*: l. c.

mal neben den eigentlichen psychischen Störungen, über die uns berichtet wurde, noch eine eigenartige Sprachstörung beobachtet wurde, wie sie auch von *Buchholz*¹⁾, *Siefert*²⁾, *Lilienfeld* und *Benda*³⁾ beschrieben worden sind. Daß das primäre Carcinom häufig übersehen wird und oft ganz latent verläuft, wird von den Autoren öfter vermerkt. Die Diagnosestellung wird durch den rapiden Verlauf der Erkrankung oft sehr erschwert. Im übrigen sei darauf hingewiesen, daß der Fall von *Curschmann* und *Heyde*⁴⁾ als Paradigma für den „exquisit chronischen Verlauf“ des metastatischen Gehirncarcinoms nicht gelten kann, da er ja durch ein Gliom des Gehirns kompliziert ist. — Die das Sprechen begleitenden Verzerrungen der Gesichtsmuskulatur sind wohl als Mitbewegungen zu deuten und vielleicht auf die Metastasen in den Stammganglien zurückzuführen, auf die auch die *Starre* des Gesichts bezogen werden muß.

Der zweite Fall bot fast nur auf das Rückenmark und auf die linke Zentralwindung zu beziehende Symptome und fast keine psychischen Ausfallserscheinungen, was in Anbetracht der reichlichen Metastasenbildung im Großhirn, besonders im Stirnhirn, und der schweren diffusen Zellerkrankung der Rinde sehr auffällig ist. Der Fall scheint im Vergleich zu den bisher in der Literatur berichteten insofern atypisch verlaufen zu sein, als sich bereits vor einem Jahre offenbar eine isolierte Metastase im Gehirn gebildet hatte — es handelte sich nach dem klinischen Verlauf (Geschmackssensationen!) und nach dem anatomischen Befund um die größere Metastase im Ammonshorn —, daß aber die weitere Metastasierung aus nicht zu erkennenden Gründen unterblieben ist und daß die multiple Metastasenbildung erst mit derjenigen in das Rückenmark auf dem Lymphweg im Verlaufe von 3 Wochen oder auch noch kürzere Zeit sich ausgebildet hat, so daß es noch nicht zur Entwicklung psychischer Symptome, die man ja meist erst einige Zeit nach Auftreten der ersten zentralen Symptome entstehen sieht, gekommen ist. Es ergibt sich jedenfalls aus dem Fall, wie sehr Vorsicht bei der Inbeziehungsetzung von anatomischem Befund und psychischen Symptomen geboten ist.

¹⁾ *Buchholz*: Kasuistischer Beitrag zur Kenntnis der Carcinome des Zentralnervensystems. *Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol.* 1898.

²⁾ *Siefert*: Über die multiple Carcinomatose des Zentralnervensystems. *Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh.* **36**. 1903.

³⁾ *Lilienfeld* und *Benda*: Über einen Fall von multipler und metastatischer Carcinose der Nerven und der Hirnhäute. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1901.

⁴⁾ *Curschmann* und *Benda*: Zur Kenntnis der generalisierten metastatischen Carcinome des Zentralnervensystems. *Ref. Neurol. Zentralbl.* 1907.