

Kritische Betrachtungen über die Frage der primären Krebsentwicklung im Gehirn auf Grund eines Falles von Hirncarcinose mit bemerkenswertem histologischem Befund.

Von

H. Kufs, Prosektor, Leipzig-Dösen.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 30. September 1926.)

Wenn ich mich entschlossen habe, zur Frage der Entwicklung der primären Hirncarcinome Stellung zu nehmen, so geschieht das in erster Linie deshalb, weil ich glaube, beweisen zu können, daß die Lehre vom primären Hirnkrebs sehr anfechtbar ist und daß von den in der Literatur als primäre Carcinome beschriebenen Tumoren des Gehirns einer Anzahl diese Bezeichnung nicht zukommt, obgleich diese Fälle von verschiedenen Autoren als einwandfreie Beobachtungen anerkannt worden sind und als solche in den Lehr- und Handbüchern der pathologischen Anatomie geführt werden. Durch zahlreiche Beobachtungen ist festgestellt, daß vom Plexus- und Ventrikelepithel Papillome ausgehen können. Vom pathologischen Standpunkte aus ist nun die Frage von besonderer Bedeutung, ob die genannten Papillome sich in maligne Tumoren — in echte Carcinome — umwandeln können, und ob auch direkt aus dem Epithel der Plexus chorioidei und der Ventrikelwand ohne ein papillomatöses Vorstadium sich primäre Hirnkrebse mit allen Zeichen der Malignität, destruktivem Wachstum und Metastasenbildung entwickeln können. In der Literatur sind mehrere solche primäre Hirnkrebse, ausgehend vom Plexus- und Ventrikel-epithel, mitgeteilt worden. Wegen der außerordentlichen Wichtigkeit dieser Beobachtungen für unsere Fragestellung, ob bei allen als primäre Hirnkrebse publizierten Hirntumoren die Diagnose aufrechterhalten werden kann, und ob diese Geschwülste schon durch ihren histologischen Aufbau die Abstammung vom Plexus- oder Ventrikelepithel verraten, muß ich auf diese Fälle etwas genauer eingehen.

Am bekanntesten ist der Fall *Späts*¹⁾, der auch dadurch von besonderer Bedeutung ist, daß hier *Bollinger* selbst die histologische Diagnose gestellt hat. Dieser Fall betraf einen unter den Symptomen eines Hirntumors verstorbenen 30 Jahre alten Mann, bei dem in beiden

Hemisphären der hinteren Partie der Mittellappen entsprechend 1 bis 2 haselnußgroße Tumoren nachgewiesen wurden. Ein anderer größerer Tumor saß im Hinterhorn des linken Seitenventrikels und ließ sich leicht vom Ependym abheben. Auch das Kleinhirn war von 8—10 scharf abgegrenzten Tumoren durchsetzt. An keiner Stelle des Körpers wurde ein Primärtumor gefunden, auch fehlten Metastasen völlig. Histologisch handelte es sich um ein Carcinom von alveolärem Bau, das nach *Bollinger* sehr an den Bau einer Speicheldrüse oder einer im Ruhezustande befindlichen Mamma erinnerte. Die endgültige Diagnose *Bollingers* lautete: Primärer multipler Epithelkrebs des Gehirns mit wahrscheinlichem Ausgange vom Ependym des Seitenventrikels.

Bei dem Falle *v. Wunschheims*²⁾, einem 51 Jahre alten Manne, fand sich in der Rautengrube ein walnußgroßer Tumor, der mit breiter Basis aufsaß und caudalwärts bis zum Calamus scriptorius reichte. Außer an der Basis stand der Tumor nirgends mit der Hirnsubstanz in Verbindung. Der Plexus chorioideus zog von rückwärts und von den Seiten auf die Geschwulst hinüber. Dabei bestand zwischen dem Gefäßplexus und der Oberfläche des Tumors ein inniger Zusammenhang, so daß man schon bei der Obduktion den Eindruck gewann, als sei der Tumor aus ersterem hervorgegangen. Dieser Tumor senkte sich zu $\frac{1}{5}$ seines Volumens in das Gewebe der Medulla oblongata und des Pons muldenförmig ein. Histologisch zeigte der Tumor in den oberflächlichen Partien den Bau eines typischen Papilloms, in der Tiefe den eines zylindrocellulären Carcinoms. *Saxer*³⁾ hat diesen Tumor einer genauen Nachuntersuchung unterzogen und bestätigt die Angaben *v. Wunschheims*. Er legt dabei auf einige histologische Details besonderen Wert. Zunächst hebt er hervor, daß der Tumor in der Hauptsache nach dem Schema eines Plexus chorioideus gebaut ist und daß die Plexuszotten von normaler Struktur sich ziemlich weit in die Tiefe erstrecken und daß die größeren Bindegewebsbalken, die die Geschwulst durchsetzen und sich in feinere Äste auflösen, vom Plexusbindegewebe abstammen. Das bindegewebige Stroma des papillär gebauten Tumors ist teilweise mit kubischen, dem Plexusepithel analogen Zellen besetzt; teilweise wird es von dicken Lagen geschichteten Zylinderepithels überzogen. Das Epithel der Rautengrube schlägt sich auf den vorderen Umfang des Tumors noch etwas um. Doch hat *Saxer* an keiner Stelle einen direkten Übergang des Ventrikelepithels in die Geschwulstzellen histologisch feststellen können. Am dorsalen Saume der Geschwulst fehlt die Schicht des Ependymepithels fast vollständig. An der Basis der Geschwulst wuchern die mit Zylinderepithelien bedeckten Papillen in das Gewebe der Medulla oblongata durchaus nach Art eines destruierend wachsenden Carcinoms hinein. *Saxer* hält diesen Fall für absolut beweiskräftig, daß vom Ependymepithel echte Carci-

nome ausgehen können, und stützt sich dabei auf den Nachweis eigenartiger hoher Zylinderepithelien, die an ihrem basalen Ende gegen das Bindegewebsstroma hin einen faserförmigen Fortsatz besitzen analog den gewucherten Zentralkanalepithelien, wie sie bei Syringomyelie nicht selten beobachtet werden. Sehr eingehend hat sich *Hart*⁴⁾ mit der Frage der Entstehung primärer epithelialer Geschwülste im Gehirn beschäftigt, insbesondere auch mit der des primären Hirncarcinoms, auf dessen Arbeit ich etwas näher eingehen muß, weil die Schlußfolgerungen, die er aus der Kasuistik des primären Hirncarcinoms und aus der Untersuchung seines auch als primäres Hirncarcinom aufgefaßten Falles von multiplen carcinomatösen Hirntumoren zieht, bisher keinen Widerspruch erfahren haben. *Hart* läßt auf Grund des Studiums der Mitteilungen über Plexus- und Ependymtumoren nur den Fall *v. Wunscheims* und 2 Fälle *Cornils*⁵⁾ wegen des infiltrativen Wachstums der Geschwulstzellen als echte Carcinome gelten.

Beim ersten Falle *Cornils* handelte es sich um einen himbeergroßen papillären Tumor unter der Oberfläche des Gehirns in der weißen Substanz, der mit der Pia mater durch einen gefäßhaltigen Stiel zusammenhing. Die histologische Untersuchung ergab: Der Tumor setzt sich nach Art der Gefäßplexus aus gefäßführenden Zotten zusammen, die hohes Zylinderepithel tragen. An der Peripherie gehen die Zottengefäße in die Gehirnsubstanz über, die sich überall da, wo sie an den Tumor herantreten, mit Epithelien bedecken.

Der zweite Fall *Cornils* zeigt einen haselnußgroßen Tumor im linken Centrum semiovale, der aus papillären, mit mehrschichtigem, hohem Zylinderepithel ausgekleideten schleimhaltigen Cysten besteht. Als Matrix für diesen Tumor wird ein versprengter Ependymkeim angenommen. Zur Metastasenbildung war es bei keinem der 3 Fälle gekommen. Als primäre Hirnkrebse mit der Entwicklung sekundärer Geschwulstknoten im Gehirn erwähnt *Hart* außer dem von uns schon zitierten Falle *Späts* noch einen Fall *Kölpins*⁶⁾ und eine eigene Beobachtung. Der Fall *Kölpins* betraf eine 53 Jahre alte Frau, die unter dem Symptomenkomplex eines Hirntumors zugrunde gegangen war. Die Hirnsektion (nur diese war gestattet worden) ergab im Fuße der 2. rechten Stirnwindung eine walnußgroße Geschwulst, im Mark des rechten Schläfenlappens eine kleinere, im Mark des Gyrus rectus der linken Hemisphäre einen kirschgroßen Tumor, einen walnußgroßen subpial im oberen Scheitellappen, einen apfelgroßen im Mark des Hinterhaupt-, Schläfen- und Scheitellappens der gleichen Hemisphäre. Außerdem fanden sich noch multiple erbsen- bis kirschgroße Tumoren in beiden Kleinhirnhalbkuugeln und in der Brücke. Histologisch bestanden sämtliche Tumoren aus gefäßführenden Bindegewebspapillen, die mit ein- und mehrschichtigem kubischem und zylindrischem Epithel

überzogen sind. *Kölpin* erörtert die Möglichkeit des Ausgangs des großen Tumors vom Ependymepithel des linken Seitenventrikels mit der Bildung regionärer Metastasen im Gehirn, hält aber schließlich die metastatische Entstehung sämtlicher Tumoren für die wahrscheinlichere Lösung des Rätsels. Wie *Hart* selbst hervorhebt, stimmt sein Fall von Carcinose des Gehirns in weitgehendem Maße mit dem Falle *Kölpins* überein. Bei diesem handelte es sich um eine 50 Jahre alte Frau, die an den charakteristischen Erscheinungen eines rasch wachsenden Hirntumors gelitten hatte. Bei der Obduktion wurde unter den Zentralwindungen der rechten Großhirnhälfte eine gänseeigroße, weiche, stark vorquellende, graurötliche Geschwulst gefunden. Ein zweipfennigstückgroßer Tumor saß an der Basis der linken Großhirnhälfte oberhalb des Tractus opticus. Die unteren Halslymphdrüsen und einige Lymphdrüsen in der linken Supraclaviculargrube waren stark vergrößert, teils von derber, teils von zerfließlicher, weicher Konsistenz. Ein Primärtumor konnte nirgends nachgewiesen werden. Schon aus dem makroskopischen Sektionsbefund zog *Hart* den Schluß, daß es sich um einen primären malignen Tumor des Gehirns mit regionären Metastasen handelte, und wurde durch die histologische Untersuchung der Geschwülste noch mehr in seiner Diagnose bestärkt. Nach der Fixierung des Gehirns in Formalin ließen sich folgende Details feststellen: „Der große Tumor liegt unter der Hirnoberfläche und reicht bis an die graue Substanz der Stammganglien heran und hat sich anscheinend in der weißen Substanz entwickelt. Auf der Schnittfläche zeigt er einen ausgesprochenen papillären Bau. Der zweite Tumor im linken Corpus striatum erreicht an einer kleinen Stelle die Ventrikeloberfläche. Größtenteils zieht das Ventrikelepithel glatt über den Tumor hinweg. An der Basis erreicht der Tumor nicht die Pia. Auf Frontalschnitten werden noch eine Anzahl stecknadelkopf- bis erbsengroßer Knoten in der Umgebung der beiden großen Tumoren freigelegt, die von einer normalen Ependymepithelschicht bedeckt sind.“ Auf die histologischen Details dieser Tumoren hier genauer einzugehen, kann ich mir ersparen, da sich der Befund vollständig mit dem deckt, den wir bei den Tumoren unseres Falles festgestellt haben. Nur das Wesentliche will ich hervorheben. *Hart* beschreibt die Struktur seiner Tumoren als typisch papillär, die aus massiveren und feineren Zotten sich zusammensetzen. Die Zellen, die den Bindegewebsstock der Papillen besetzen, sind bei den frischeren Zotten hochzylindrisch. Ausdrücklich hebt er folgende morphologischen Merkmale einzelner Zylinderepithelverbände hervor, daß die Zylinderepithelien sich nach der Basis zu verjüngen und in einen seitlich abbiegenden schmalen Fortsatz zu verlieren scheinen, wodurch sie das charakteristische Aussehen der embryonalen Ependymepithelien gewinnen. Bei den etwas älteren Zotten werden die Zellen

immer niedriger, kubisch und ähneln dann sehr den normalen Ependymepithelzellen des Gehirns. *Hart* hält schon auf Grund des makroskopischen Sektionsbefundes und der erwähnten histologischen Details die primäre Natur der malignen epithelialen Tumoren des Gehirns für einwandfrei erwiesen. Die Infiltrationen der tiefen Halslymphdrüsen und der Drüsen in der linken Supraclaviculargrube mit Carcinomgewebe von alveolärem Bau hält er für Metastasen, ausgehend vom primären Hirnkrebs.

Ich füge jetzt unseren Fall von multiplen Carcinomknoten im Gehirn an, der in histologischer Beziehung fast völlig mit dem Falle *Kölpins* und *Harts* übereinstimmt. Auch hier wurde trotz genauer Durchsuchung des ganzen Körpers kein primärer Tumor gefunden. Der plexusartige papilläre Bau der Tumoren ist bei unserem Falle ganz besonders charakteristisch ausgeprägt.

B. J., Postbeamtensgattin, geb. den 26. I. 1860, erkrankte Mitte 1924 unter zunehmenden Lähmungserscheinungen. Juni 1924 setzte eine Mattigkeit im linken Fuß ein, die zunächst schmerzlos verlief, später aber mit Schmerzen im Kreuz und im linken Bein verbunden war. Etwa 6 Wochen vor Weihnachten konnte Patientin den rechten Arm nicht mehr heben. Etwa zu gleicher Zeit zeigten sich Sensibilitätsstörungen im gelähmten linken Arm. Patientin verbrannte sich beim Kochen am Herd, ohne es zu merken, und war sehr erstaunt über die Brandblasen. 3 Wochen vor Weihnachten wurde die Sprache langsam, schwerfällig. Am 5. II. 1925 wurde im Krankenhause St. Jakob folgendes festgestellt: Wassermannsche Reaktion im Serum negativ. Parese des rechten Armes, Sprache sehr verlangsamt. Maskenartige Starre des Gesichts, Zwangslachen, Zwangswainen. Am 16. III. 1925 tonischer Krampfanfall von 3 Minuten Dauer, schüttelnde Bewegungen des rechten Armes und beider Füße. Man stellte die Diagnose auf thrombotische Erweichung im Bereiche der rechten Insel und der linken Zentralwindungen. Da die Kranke durch lautes Rufen störend wurde, wurde sie am 7. V. 1925 nach der Nervenklinik verlegt. Hier zeigte sie erhebliche Sprachstörungen. Die Sprache war nasal, verwaschen, undeutlich, verlangsamt. Das Sprachverständnis war erhalten. Auf Befragen gab sie meist richtige Antworten und führte einfache Befehle wie: Zeigen Sie die Zunge, die Ohren usw. richtig aus. Während der Exploration verfiel sie immer wieder in Schlaf, wobei sie mit großen, tiefen Atemzügen Luft holte.

7. VI. 1925. Starke Unruhe, Cyanose des Gesichts, Klagen über heftige Kopfschmerzen, starker Spasmus des rechten Armes und linken Beines. Sprache sehr verwaschen, sehr mangelhaft artikuliert.

23. VI. 1925 wurde Patientin nach Dösen verlegt. Hier liegt sie freundlich lächelnd im Bett, reagiert sofort auf Fragen, bringt aber nur mühselig einige Worte heraus. Über Ort und Zeit ist sie leidlich orientiert. Zahlen, Wochentage kann sie der Reihe nach hersagen. Das Sprechen bereitet ihr große Anstrengung. Bei der längeren Dauer der Exploration wird die Sprache immer langsamer, undeutlicher und schließlich ganz unverständlich. Somatisch: Guter Ernährungszustand, Herz, Lungen, Abdomen o. B. Pupillen nicht ganz rund, links weiter als rechts, reagieren träge auf Licht. Facialisparese rechts, Parese des rechten Armes und linken Beines.

26. VI. 1925. Faßt gut auf, kommt, soweit das ihre Lähmungen zulassen, jeder Aufforderung bereitwillig nach.

10. IX. 1925. Zunehmende Verschlechterung der Sprache, Schluckbeschwerden.

20. X. 1925. Rascher Verfall, Trachealrasseln.

28. X. 1925. Exitus letalis.

Die *Obduktion* liefert folgendes Ergebnis: Mittelgroße, mittelgut genährte Leiche. Dura mater gespannt, weiche Hirnhaut zart. Windungen etwas abgeplattet. Blutgefäße der Hirnbasis zart. In linken Centrum semiovale medial von dem unteren Drittel der hinteren Zentralwindung und den linken Scheitelwindungen findet sich ein über walnußgroßer Tumor, der sich scharf von der Umgebung absetzt, ziemlich weich ist und von reichlichen Blutgefäßen durchzogen wird. Der Tumor bleibt von der Ventrikelwand noch ca. 3 mm entfernt und steht an keiner Stelle mit der Wand des Seitenventrikels in Verbindung. Auf dem Durchschnitt erscheint der Tumor von oblonger Gestalt, wird fast in der ganzen Peripherie von der Marksubstanz begrenzt und reicht nur an einer umschriebenen Stelle bis an die Rinde der hinteren Zentralwindung heran. Sehr auffällig ist nun der schon makroskopisch erkennbare zottige, papilläre Bau des Tumors. Man glaubt, einen großen, in die Marksubstanz verlagerten Gefäßplexus vor sich zu haben. Ausgesprochen nekrotische Partien sind nicht zu erkennen. Nur treten an einzelnen Stellen zwischen den papillären Geschwulststrängen glasig durchscheinende schmale Partien zutage. Ein zweiter, kirschgroßer Tumor findet sich in der hinteren Zentralwindung rechts, wo er die Windungsoberfläche erreicht, die Rinde durchsetzt und noch mehrere Millimeter weit in die Marksubstanz hineinragt. Er hat auf dem Durchschnitt eine birnenförmige Gestalt und zeigt gleichfalls einen typischen papillären Bau. Ein dritter Geschwulstknoten von Kirschgröße nimmt die Gegend des vorderen rechten Vierhügels ein und senkt sich in der Haubengegend ca. 8 mm in die Tiefe. Er besitzt die gleiche weiche Beschaffenheit und den papillären Bau wie die anderen Geschwulstherde. Ein keiner Stelle des Körpers wird trotz genauer Untersuchung ein Primärtumor gefunden. In der Lunge käsig bronchopneumonische Herde im rechten Oberlappen. Braune Herzatrophie.

Die histologische Untersuchung der Geschwulstknoten ergibt folgende Einzelheiten:

Die schon bei der makroskopischen Betrachtung sehr deutlich hervortretende papilläre Struktur der Tumoren wird durch die mikroskopische Untersuchung voll und ganz bestätigt. Ich beschreibe zunächst den großen Tumor im linken Centrum semiovale. Derselbe hat im Durchschnitt eine ovale Gestalt mit den Durchmesser 2 : 1,5 cm. Wir müssen die zentralen älteren Partien von der Proliferationszone am Rande des Tumors trennen. Im Zentrum des Tumors finden wir ganz eigenartige histologische Bilder. Hier sind die Papillen besonders schön entwickelt. Sie bestehen aus einem bindegewebigen Grundstock, der aus lockeren fibrillären Bindegewebsbündeln mit blassen, spindelförmigen Kernen und Blutgefäßen sich zusammensetzt. In einigen Zotten sieht man sehr zahlreiche Gefäßquerschnitte, richtige Gefäßknäuel. In einzelnen Papillen ist das Bindegewebe der Papillen fast ganz kernlos, homogen, hyalin. Im Bindegewebe der Zotten liegen um einzelne Gefäße Häufchen von Lymphoidzellen. Die Papillen sind außen in ihrer ganzen Peripherie mit meist einschichtigen kubischen Epithelzellen besetzt, die in ihrer Form und Größe stark variieren (Abb. 1). So gibt es alle Übergänge von hohem Zylinderepithel bis zu flachen endothelartigen Elementen. In der Hauptsache aber überwiegen an den großen ausgewachsenen Zotten die kubischen Epithelzellen, die in ihrer Form sehr den Ependymepithelien ähneln. Während der Kern an den kubischen Epithelzellen meist in der Mitte oder mehr nach der Ansatzstelle an dem bindegewebigen Grundstock gelegen ist, rückt der Kern bei den hohen Zylinderepithelien immer mehr an die Oberfläche

nach dem freien Ende der Zelle zu. An vielen Stellen ist das Zylinderepithel einschichtig. Dagegen sind jüngere Zotten, bei denen die Bindegewebsstützsubstanz noch nicht so massiv entwickelt, aber immer gut vascularisiert ist, hier und da auch von mehrschichtigen, mehrfach gefalteten Lagen hoher Zylinderepithelien bedeckt. Viele hohe Zylinderepithelien sind konisch geformt mit dem breiten Ende nach außen und verjüngen sich nach der Ansatzstelle hin. An einzelnen Stellen gewinnt man den Eindruck, als ob diese Epithelien in einen schmalen Fortsatz basalwärts auslaufen. Die metaplastischen Vorgänge an dem proliferierenden Epithel sind sehr stark ausgeprägt. Es gibt Epithelien von beträchtlicher Größe mit Riesenkernen. Viele Epithelien enthalten Vacuolen und kol-

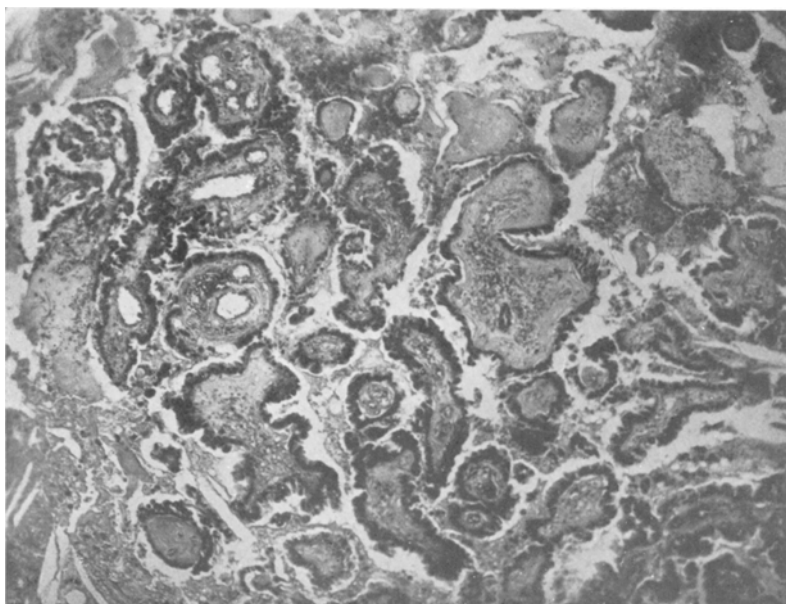


Abb. 1. Aus dem Zentrum des großen Tumors: Polymorphes Epithel tragende Papillen mit massivem Bindegewebsstock.

loide Tropfen. Zwischen den Geschwulstzotten befinden sich homogene nekrotische Massen, in denen abgestoßene stark regressiv veränderte Zellen oder Zellgruppen oder Kerntrümmer gelegen sind. Nähern wir uns der Proliferationszone in den Randpartien des Tumors, so nehmen die Papillen besonders groteske Formen an. Vom Hauptstamm gehen viele astartige Verzweigungen und Sprossungen aus. Die Epithelien stehen hier besonders dicht gedrängt, einschichtig, mehrschichtig, in wechselnder Form, hochzylindrisch, konisch, kubisch. Nekrotische Zwischensubstanz findet sich hier nicht, wohl aber viel desquamiertes, meist noch relativ gut erhaltenes Epithel, das die interpapillären Räume mehr oder wenig gut ausfüllt. Bei den hier geschilderten Papillen des Tumors überwiegt der epitheliale Anteil beträchtlich die bindegewebige Stützsubstanz. In der Peripherie des Tumors stoßen wir nun auf die jüngsten Anteile der Geschwulst mit ausgeprägtem malignem destruierendem Wachstum in die nervöse Substanz hinein. Die Tumorzellen folgen den perivaskulären Lymphräumen, die zunächst sich erweitern

und vom Gefäß abheben, bald aber rings um das Gefäß mit Carcinomzellen austapeziert werden. Das ektodermale Gewebe zwischen den vordringenden Geschwulstschläuchen lockert sich immer mehr auf, verliert seine Kerne. Fettkörnchenzellen treten in mäßiger Menge auf, die sehr intensive Lipoidreaktion geben. Eine deutliche reaktive Wucherung seitens der Glia fehlt völlig. Einen Bindegewebsstock besitzen die jungen Geschwulstschläuche noch nicht. Über den Ausgangspunkt dieses intracerebral gelegenen Tumors läßt sich auf Grund der histologischen Untersuchung nichts aussagen. Etwas günstiger liegen in dieser Beziehung die Verhältnisse bei dem zweiten Tumor in der rechten hinteren Zentralwindung. Hier läßt sich überzeugend feststellen, daß der Tumor zunächst am visceralen

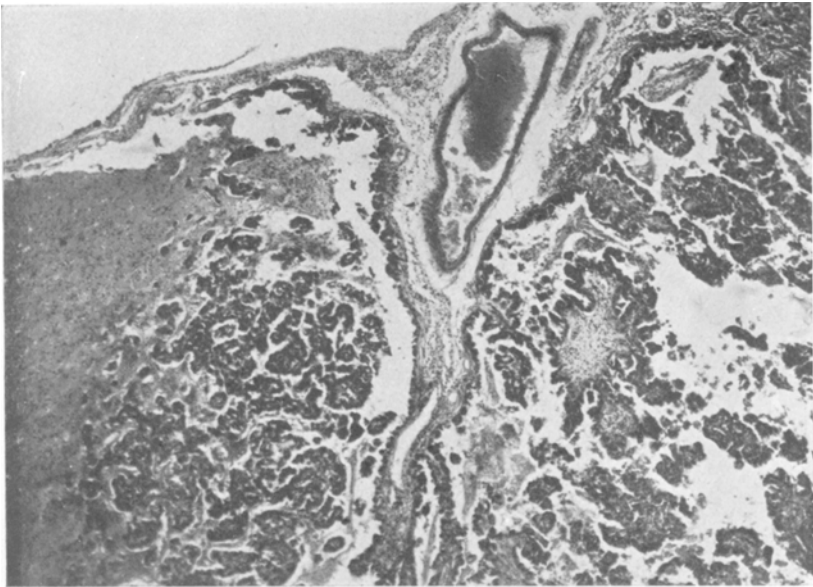


Abb. 2. Meningealcarcinose an der Piaduplikatur eines Sulcus auf benachbarte Windungen übergreifend.

Blatt der Pia sich flächenhaft ausgebreitet hat, längs der Duplikatur der Pia im Sulcus in die Tiefe vorgedrungen und nach beiden Seiten in die angrenzenden Windungen hineingewuchert ist (Abb. 2). Im Gewebe der Pia ist über einer Windung ein kleiner spindelförmiger Tumor entstanden, der den Bau des Adenocarcinoms besitzt, aus Drüenschläuchen und Bindegewebsstroma besteht. Dagegen stimmt der Tumor im Gehirn völlig mit dem zuerst geschilderten überein. Seinem Alter nach ist er entschieden jünger als der im linken Marklager. Es finden sich auch hier große Zotten mit einem reichlich vacuolisierten Bindegewebsstock (bis zu 20 Gefäßquerschnitte in einer Zotte; Abb. 3), die außen mit einer einschichtigen Lage kubischer Epithelzellen bedeckt sind. In der Hauptsache sind aber die Papillen viel kleiner, aber außerordentlich zellreich. Die Randpartie des Tumors zeigt die Zellen in alveolärer Anordnung. Neben diesem größeren Tumor fand sich noch ein kleines Knötchen in der Pia, das an der Hirnsubstanz inserierte. Ein Schnitt durch diese Stelle demonstriert den Prozeß einer beginnenden Meningealcarcinose mit der Ausbreitung der Geschwulstinfiltration

per continuitatem auf die angrenzende Rinde in sehr anschaulicher Weise (Abb. 4). Außerdem konnten an verschiedenen Stellen der Umgebung der beiden eben geschilderten Geschwulstherde Geschwulstzellen oder kleine Zellverbände in den Arachnoidealmaschen nachgewiesen werden. Der dritte Tumor stimmt mit dem zweiten völlig überein und scheint vom Plexus ausgegangen zu sein.

Da an keiner Stelle des Körpers ein primäres Carcinom gefunden werden konnte, der eigenartige histologische Bau bei keinem der mir in der Literatur zugänglichen Fälle von sekundärer Carcinose verschiedensten Ursprungs beschrieben ist, jedoch unser Fall hinsichtlich der feineren Struktur

sich völlig mit dem Falle *Harts* deckte, und der papilläre Bau bei allen bisher als primäre Hirncarcinome

beschriebenen Hirntumoren vorherrscht, habe ich auch eine Zeitlang die Diagnose primäres Hirncarcinom für wahrscheinlich gehalten. Nun hat Ende 1925 *Overhamm*⁷⁾ aus dem Pathologischen Institut *Aschoffs* eine Arbeit über Jackson-Epilepsie auf Grund von Ge-

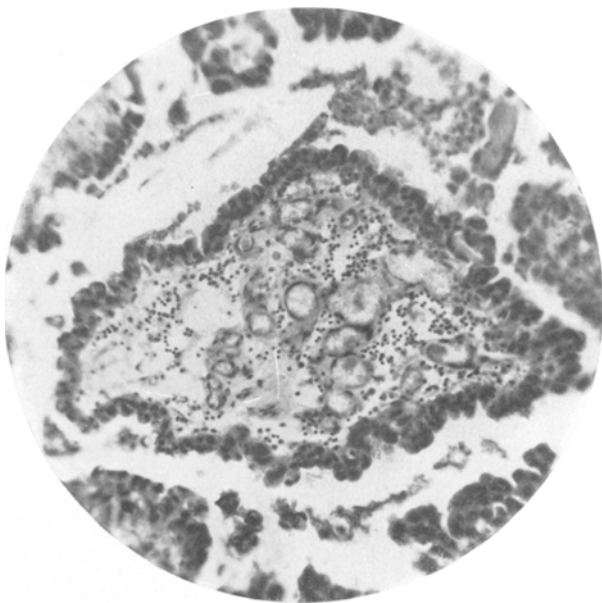


Abb. 3. Papille mit reichlich vascularisiertem Bindegewebsstock, stark vergrößert, außen kubisches Epithel, das dem Plexusepithel ähnelt.

hirnmetastasen eines primären Schilddrüsenkarzinoms veröffentlicht, die geeignet ist, die Lehre von der primären Carcinomentwicklung schwer zu erschüttern. Es besteht für mich kein Zweifel mehr, daß eine Anzahl von den als primäre Hirncarcinome beschriebenen Hirntumoren Metastasen eines primären Schilddrüsenkrebses gewesen sind. Welche Fälle das sind, die bisher fälschlicherweise in den Lehrbüchern der pathologischen Anatomie und sonstigen Literatur als primäre Hirncarcinome geführt worden sind, das nachzuweisen soll die Hauptaufgabe dieser Arbeit bilden. Vorher muß ich aber mit wenigen Worten auf den wichtigen Fall aus dem *Aschoffs*chen Institut eingehen. Ein 57 Jahre altes Fräulein erkrankt Mitte 1924 unter den Erscheinungen der Jackson-Epilepsie, die auf den rechten Arm und das rechte Bein be-

schränkt ist. Ende Februar operativer Eingriff, Exitus am 3. III. 1925. Aus dem Sektionsbefund und von den Ergebnissen der histologischen Untersuchung referiere ich nur die Befunde möglichst wortgetreu, die für unsere speziellen Fragestellungen von entscheidender Bedeutung sind. „Aus der Gegend der linken Zentralwindungen waren durch Operation 2 haselnußgroße Geschwulstknoten entfernt worden.

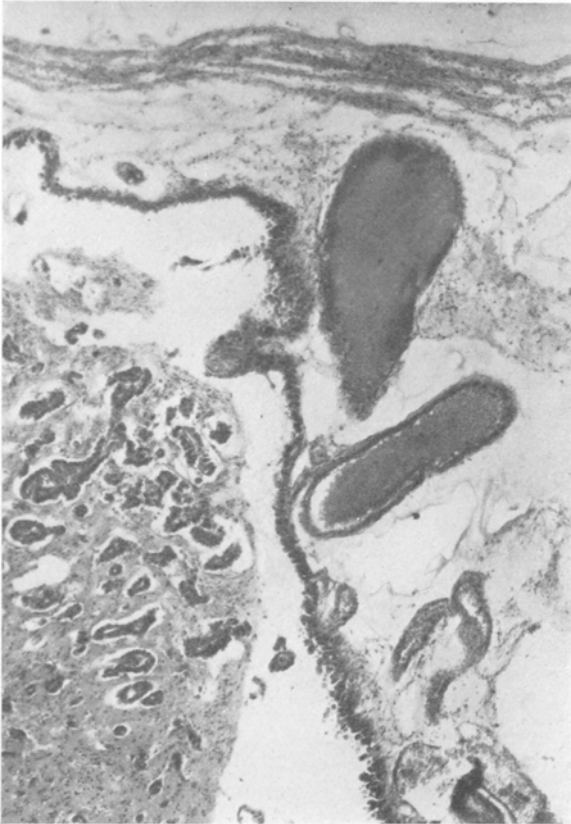


Abb. 4. Frische Meningealcarcinose, sich per continuitatem auf die angrenzende Hirnrinde ausbreitend.

Ein bohnen großer Tumor wird bei der Sektion im linken Occipitalpol gefunden. Die Schilddrüse ist klein, der linke Schilddrüsenlappen fühlt sich eigentümlich derb an. In den Lymphknoten an seinem unteren Ende befindet sich eine markig aussehende Tumormasse. In der linken Lunge finden sich unscharf begrenzte

kirsch kerngroße Knoten von markigem Aussehen, teils im Ober-, teils im Unterlappen. An der Grenze zwischen Mittel- und Unterlappen der rechten Lunge liegt subpleural ein kirschgroßer Knoten mit nabelartiger Einziehung auf der Oberfläche. Dieser

Knoten reicht tief in das Lungengewebe hinein und ummauert die Gefäße. In den Hiluslymphdrüsen sieht man weißliche Herdbildungen. Bei der Durchsägung der Oberschenkelknochen werden rechts und links je ein kirschgroßer grauweißer Geschwulstknoten festgestellt. Die histologische Untersuchung weist in der Schilddrüse alveolär-tubuläre krebssige Einlagerungen nach. Von der gleichen Beschaffenheit sind

die Carcinomherde in den Lymphdrüsen und in der Lunge.“ Von größter Bedeutung ist nun die Beschreibung der Gehirnknoten, die, wie der Autor betont, besonders eigenartige Bilder liefern. „Die Geschwulstknoten zeigen ausgedehnte Nekrosen im Zentrum. Die erhaltenen Geschwulstmassen bauen sich förmlich plexusartig auf. Das bindegewebige Gerüst ist hyalinfaserig und enthält kleine, blutgefüllte Capillaren. Auf dem zottenartigen Gerüst sitzen die Carcinomzellen in äußerster bunter Mannigfaltigkeit der Form und Anordnung auf, sind bald hoch, zylindrisch, bald kubisch, bald flach, endothelartig. — Eine Benennung der Geschwulst nach einer bestimmten Zelle ist nicht möglich. Auch Vielschichtigkeit der Zotten ist hier und da nachzuweisen. An der Grenze gegen das Gehirn hin wächst der Tumor in den perivascularären Lymphräumen weit ausstrahlend vorwärts.“ Die Beschreibung der metastatischen Schilddrüsenkrebsknoten im Gehirn bei dem Falle *Overhamms* deckt eine so evidente Übereinstimmung mit der histologischen Struktur der Hirntumoren bei unserem Falle, dem Falle *Harts* und *Kölpins* auf, daß es sehr nahe liegt, bei sämtlichen Fällen die metastatische Entstehung der Geschwulstknoten im Gehirn anzunehmen und den gleichen Primärtumor zugrunde zu legen, da nachgewiesenermaßen ein derartiger papillärer plexusartiger Bau der Hirnknoten bei den zahlreichen in der Literatur niedergelegten Fällen von sekundärer Hirncarcinose verschiedenster Ätiologie nicht beschrieben ist. Bei unserem Falle ist die Schilddrüse auch bei der Sektion nachgesehen worden. Doch ist außer Kolloidentwicklung mittleren Grades nichts Auffallendes wahrgenommen worden, so daß die histologische Untersuchung unterblieben ist. Wäre die Arbeit *Overhamms* vor der Obduktion unseres Falles erschienen, so würde ich wahrscheinlich eine genaue histologische Durchforschung der Schilddrüse vorgenommen haben. Wie wenig markante Veränderungen das Thyreoideacarcinom makroskopisch zeigen kann, geht schon aus den Angaben *Overhamms* hervor, der die Schilddrüse in seinem Falle als klein bezeichnet und nur die eigentümliche derbe Konsistenz des linken Schilddrüsenlappens betont. Noch charakteristischer und wertvoller sind die Worte *Kochers*⁸⁾, der ersten Autorität auf dem Gebiete der Pathologie der Schilddrüse, der von Fällen von *Struma carcinomatosa* berichtet, wo inmitten einer gewöhnlichen Kolloidstruma sich nur ein einige Millimeter im Durchmesser fassender Herd fand, dessen carcinomatöse Natur außer allem Zweifel stand. Ganz besonders hebt er geringes Wachstum und frühzeitige Metastasenbildung (in erster Linie Knochenmetastasen) hervor. *Overhamm* konnte aus der Literatur 3 derartige Fälle von Schilddrüsenkrebs und Hirnmetastasen mitteilen, die von *Krasting*⁹⁾ zusammengestellt sind. Sehr interessant ist nun die Tatsache, daß bei allen diesen 3 Fällen ganz ebenso wie bei dem Falle *Overhamms* Metastasen in der

Lunge gefunden wurden. Auf diese Feststellung legt *Overhamm* besonderen Wert, weil er annimmt, daß die Thyreoideacarcinome erst über die Lunge in das Gehirn metastasieren ganz analog den häufigen Hirnmetastasen beim primären Lungenkrebs. Auch er bezeichnet ein verstecktes Wachstum der malignen Tumoren der Schilddrüse mit frühzeitigen Metastasen als nicht selten. So erwähnt er auch noch ein malignes Adenom der Schilddrüse, das bei nur ganz geringer Vergrößerung der Schilddrüse ausgedehnte Metastasen im Schädeldach und an der Dura mater verursacht hatte. Daß das Thyreoideacarcinom immer nur auf dem Umwege über die Lungen zur sekundären Hirncarcinose führt, ist bei der Lage der Schilddrüse in der Nähe der Schädelhöhle ganz unwahrscheinlich.

Es verlohnt sich, auf die für den damaligen Stand unserer pathologisch-anatomischen Kenntnisse über die Entstehung primärer epithelialer Geschwülste im Gehirn sehr gründliche und zusammenfassende Arbeit *Harts* noch etwas genauer einzugehen. *Hart* führt in seiner Arbeit 3 Fälle an, die er als primäre Hirncarcinome mit Metastasenbildung in der Hirnsubstanz selbst auffaßt, den Fall *Späts*, *Kölpins* und seinen eigenen. Beim Falle *Späts* nimmt er in Übereinstimmung mit *Bollinger* als Ausgangspunkt für den großen Tumor im Hinterhorn des linken Seitenventrikels, der dort zwischen Plexus chorioideus und Ependym saß und sich leicht vom Ependym abheben ließ, das Ependym des Seitenventrikels an. *Bittdorf*¹⁰⁾ präzisiert die Ursprungsstelle noch etwas genauer und bezeichnet die Umschlagsstelle des Plexusepithels in die Deckzellenanlage der Fimbria hippocampi einerseits und der Lamina affixa andererseits als Entstehungsort des primären Hirntumors. *Kölpin* entscheidet sich bei seinem Falle, bei dem ja nur die Schädelsektion erlaubt worden war, für die sekundäre Natur der Hirntumoren. *Hart* hält den Schluß dieses Autors für überraschend und völlig unbegründet und nimmt für den Fall *Kölpins* wie für seinen eigenen als Ausgangspunkt das Ependymepithel in Anspruch. Nun handelt es sich bei dem Falle *Harts*, *Kölpins* und dem unserigen um epitheliale Tumoren, die mitten im Gehirngewebe gelegen sind und an keiner Stelle einen direkten Zusammenhang mit dem Ventrikelepithel erkennen lassen. Wegen der Beschaffenheit der Tumorzellen, insbesondere auch wegen des papillären plexusartigen Baues der Geschwulstknoten gelangt *Hart* zu dem „unbedingt positiven Schlusse“, daß als Stammzelle nur die Ependymepithelzelle oder eine mit ihr identische Zelle betrachtet werden könne. Um zu erklären, warum im Gegensatz zu dem gewöhnlichen Verhalten der papillomatösen Geschwülste des Plexus und des Ventrikelepithels, in die Ventrikelhöhle hineinzuwuchern, hier die nach seiner Anschauung vom Ependymepithel abstammenden primären Carcinome sich in der weißen Substanz des Gehirns entwickelt haben,

stützt er sich zunächst auf Entwicklungsstörungen des Gehirns, schließt aber auch extrauterine Vorgänge nicht aus, ohne sich nach der einen oder anderen Richtung hin zu entscheiden. Die Tatsache, daß von verschiedenen Forschern Epithelschläuche in der Tiefe der Hirnsubstanz in kongenital mißbildeten Gehirnen, bei Syringomyelie, in Gliomen gefunden worden sind, bildet für *Hart* eine brauchbare Basis, von der aus durch die Annahme entwicklungsgeschichtlicher Vorgänge die Entstehung primärer Carcinome mitten in der Marksubstanz verständlich gemacht werden kann. Auch weist er auf die Beobachtungen der Autoren hin, die glioepitheliale Hirntumoren beschrieben haben, in denen erst im späteren Leben entstandene epitheliale Einstülpungen in die Tiefe verlagert wurden. (*Storch, Henneberg, Stolpe*). Wenn Carcinome in der Tiefe der Hirnsubstanz entstehen sollen, müssen den durch Entwicklungsstörungen oder spätere pathologische Vorgänge verlagerten Ependymepithelien die morphologischen und biologischen Eigenschaften als Epithelzellen gewahrt bleiben. Für die bei der Entzündung des Ependyms abgeschnürten und in die Tiefe verlagerten soliden oder drüsenschlauchförmigen epithelialen Zellverbände ist eine längere Persistenz im gliösen Narbengewebe nachgewiesen. Doch können sich diese epithelialen Zellkomplexe nachträglich vollständig in Gliazellen umwandeln. Im Gegensatz hierzu haben andere Autoren (*Saxer, Bittendorf, Borst*) behauptet, daß aus Gliazellen durch Entdifferenzierung wieder umgekehrt epitheliale Formationen entstehen können, wodurch die Annahme embryonaler Keimversprengung beim Vorhandensein epithelialer Zellverbände überflüssig werde. Es liegt nicht in meiner Absicht, auf die verschiedenen Ansichten der einzelnen Autoren über die biologischen Eigenschaften der Ependymepithelien in physiologischer und pathologischer Beziehung hier genauer einzugehen. Mir lag nur daran, festzustellen, welche Beweismittel *Hart* vorbringt, um die Entstehung primärer Hirnkrebse, die einen nachweisbaren Zusammenhang mit dem Ventrikelepithel nicht erkennen lassen, aus solchen in die Tiefe der Hirnsubstanz verlagerten Epithelschläuchen, sei es, daß diese während der embryonalen Entwicklung von der Matrix abgeschnürt, sei es, daß sie durch extrauterine pathologische Vorgänge disloziert worden sind, dem Verständnis näher zu bringen.

Wenn ich nun dazu übergehe, in kritischer Weise zu den Fällen, bei denen bisher die Diagnose auf primäre Carcinomentwicklung im Gehirn gestellt worden ist, Stellung zu nehmen, so weiß ich sehr wohl, daß ich mich in einer wesentlich günstigeren Lage befinde als die früheren Autoren, denen eine derartige Beobachtung wie der von *Overhamm* aus dem Institut *Aschoffs* veröffentlichte Fall von primärem Thyreoideacarcinom mit den charakteristischen, plexusartig strukturierten Hirnmetastasen nicht bekannt war. Der Verdacht, daß bei dem

Fall *Harts* gleichfalls ein Schilddrüsenkarzinom den Primärtumor für die Hirntumoren bildete, wird wesentlich erhöht durch den Nachweis der Krebsmetastasen in den Supraclaviculardrüsen. Sie als Metastasen von den Hirntumoren zu betrachten, zu dieser Annahme konnte *Hart* wohl nur aus dem Grunde gelangen, weil er am ganzen Körper keinen Primärtumor für die Hirnmetastasen nachweisen konnte. Eine besondere Rolle spielen für *Hart* gewisse morphologische Details der Tumorzellen, das sind hohe Zylinderepithelien, die sich nach der Basis zu verschmälern und in einen Fortsatz auszulaufen scheinen, also Formen annehmen, die an embryonale Ependymepithelien erinnern. *Hart* hat diesen morphologischen Eigentümlichkeiten der in starker Proliferation befindlichen jugendlichen Carcinomzellen eine für die Diagnose entscheidende Bedeutung zugesprochen, die ihnen m. E. nicht zukommt. Hebt er doch selbst hervor, daß die charakteristischen hochzylindrischen Zellen mit den basalen Ausläufern in den krebsig infiltrierten Lymphdrüsen fehlen. Wenn ich nun die Zellhistologie der Hirntumoren meines Falles mit den Abbildungen *Harts* vergleiche, so muß ich eine absolute Übereinstimmung feststellen, auch was die basale Verschmälung vieler hoher Zylinderepithelien anlangt. Nur möchte ich hervorheben, daß der zottenartige Bau besonders nach dem Zentrum des großen Tumors zu bei unserem Falle noch viel markanter hervortritt als bei dem Falle *Harts* und *Kölpins*. Auch darin deckt sich der Bau der Geschwulstknoten unseres Falles mit dem bei dem Falle *Harts*, daß auf jugendlichen Papillen die stark proliferierenden Epithelien zunächst hochzylindrisch geformt sind und mit zunehmendem Alter der Zotten sich immer mehr abflachen und eine kubische Gestalt annehmen, die eine frappante Ähnlichkeit mit dem Ventrikel- und Plexusepithel zeigt. Das gleiche morphologisch differente Verhalten der Geschwulstzellen berichtet *Overhamm* von den Hirnmetastasen des Thyreoideacarcinoms und spricht von einer bunten Mannigfaltigkeit der Form und Anordnung der Carcinomzellen auf dem zottenartigen Bindegewebsgerüst, die bald hochzylindrisch, bald flach endothelartig, bald kubisch geformt sind. Ich komme daher zu dem Resultat, daß der Fall *Kölpins*, *Harts* und der unsrige nicht als primäre Hirncarcinome mit regionären Metastasen bezeichnet werden können, sondern daß sie mit größter Wahrscheinlichkeit als sekundäre Carcinome des Gehirns bei primärem Thyreoideacarcinom aufgefaßt werden müssen und in dieser Beziehung mit dem Falle *Overhamms* identisch sind, nur mit dem Unterschied, daß bei letzterem auch noch Lungenmetastasen vorhanden waren, während bei dem Falle *Harts* Lymphdrüsenmetastasen in der Supraclaviculargrube festgestellt wurden. *Overhamm* nimmt ebenfalls an, daß in manchen Fällen von Hirncarcinom, bei denen ein Primärtumor nicht festgestellt werden konnte, die Thyreoidea das

primär erkrankte Organ bildete. Im gleichen Sinne hat sich schon vorher *Hasselt*¹¹⁾ ausgesprochen, als *Gans*¹¹⁾ einen Fall von Hirncarcinose mit ungeklärtem Sitz des Primärtumors demonstrierte. Es existiert somit in der Literatur keine Beobachtung, die beweist, daß aus versprengten und in die Tiefe der Hirnsubstanz verlagerten Ependymepithelzellen maligne Tumoren vom Charakter des Carcinoms ausgehen können. Nach dieser Feststellung liegt die Frage sehr nahe, wie die Verhältnisse bei den anderen in der Literatur als primäre Hirnkrebse beschriebenen Tumoren liegen. Finden sich darunter auch anfechtbare Mitteilungen? Können vom Ventrikel- und Plexusepithel echte Carcinome ausgehen mit der Neigung zur Metastasenbildung im Gehirn? Wie verhalten sich diese Carcinome zu den benignen Tumoren, den Papillomen des Gehirns? Entstehen sie aus den Papillomen durch maligne Metamorphose des Epithels?

Zunächst muß ich auf den Fall *Späts* eingehen, der von jeher eine besondere Rolle in der Literatur über den primären Hirnkrebs gespielt hat, zumal, wie ich schon oben hervorhob, hier *Bollinger* selbst die histologische Diagnose gestellt hat. Wäre die Diagnose *Bollingers* zutreffend, so würde dieser Fall der einzige von primärem Hirncarcinom mit multiplen Metastasen im Gehirn sein. Bei allen übrigen als primäre Hirncarcinome publizierten Fällen fehlt die Metastasenbildung. Mir war das Original der Arbeit nicht zugänglich, und ich muß mich daher auf das Referat *Harts* stützen. Doch muß ich gestehen, daß es mir unmöglich ist, mich den Ansichten *Späts* und *Bittdorfs*, die den großen Tumor im Hinterhorn des linken Seitenventrikels als Primärtumor anerkennen und ihn vom Plexus chorioideus bzw. Ependymepithel ausgehen lassen, anzuschließen. Mir scheint im Gegenteil die Entwicklung multipler Carcinomknoten im Gehirn unter Bevorzugung der linken Großhirnhälfte und insbesondere auch der zahlreichen Herde im Kleinhirn die sekundäre Natur aller Geschwülste sicherzustellen. Den Fall *Wunschheims* von primärem Carcinom in der Rautengrube hat *Saxer* eingehend nachuntersucht. *v. Wunschheim*, *Saxer* und *Hart* halten es für bewiesen, daß der Tumor von der Übergangsstelle des Plexusepithels in das Ependymepithel ausgegangen ist. Obgleich *Saxer* an keiner Stelle einen direkten Übergang des Plexus- bzw. Ventrikelepithels in die Geschwulstzellen nachweisen konnte, kommt er doch zu dem Resultate, „daß der Fall *v. Wunschheims* der einzige sei, der mit unfehlbarer Sicherheit beweise, daß das Ependymepithel in der Tat imstande sei, echte Carcinome zu erzeugen“. Ich bin jedoch davon überzeugt, daß die Anschauungen dieser Autoren über die Pathogenese des Hirntumors des Falles *v. Wunschheims* nicht haltbar und mit guten Beweisgründen angreifbar sind. Insofern stimme ich jedoch mit den genannten Autoren überein, daß auch ich als Ausgangspunkt für den

Tumor den Plexus chorioideus in Anspruch nehme, nur mit dem Unterschied, daß ich den Tumor für einen sekundären Geschwulstknoten, und zwar für eine Plexusmetastase halte. Wenn ich kurz die Angaben *Saxers* über die Struktur dieses Tumors rekapituliere, so muß ich feststellen, daß er in histologischer Beziehung eine merkwürdige Übereinstimmung offenbart mit den Tumoren unseres Falles, des Falles *Kölpin*s und *Harts*. Er ist nicht bloß in den oberflächlichen, sondern auch in den tieferen Partien plexusartig aufgebaut. Die Zotten tragen gleichfalls kubisches Epithel oder einfaches und geschichtetes Zylinderepithel. Wie bei unserem Falle finden sich unter den Epithelien sehr große Exemplare mit Riesenkernen. *Saxer* hebt bei diesem Tumor folgende für ihn diagnostisch sehr wertvolle Merkmale hervor: In den basalen Teilen der Geschwulst finden sich hohe Zylinderepithelien, die unten nach der Ansatzstelle zu einen fadenförmigen Fortsatz besitzen und dadurch genetisch den embryonalen Ependymepithelien nahestehen. Ich glaube, daß *Hart* und *Saxer* diesen morphologischen Eigenschaften gewisser, in starker Proliferation befindlicher jugendlicher, zylindrischer Geschwulstzellen eine viel zu große Bedeutung beigemessen haben, daß das nur Phasen in der Entwicklung der in der Form so sehr variablen jugendlichen Geschwulstzellen sind. Ich¹²⁾ habe aus meiner Sammlung die Präparate eines außerordentlich instruktiven Falles von sekundärem Hirncarcinom bei primärem Carcinoma corporis uteri herangezogen. Es handelte sich um zwei typische Plexusmetastasen, eine im Unterhorn des linken Seitenventrikels, die andere in der Rautengrube in der Gegend der vorderen Vierhügel. Der zweite Geschwulstknoten in der Rautengrube zeigt, was Größe, Lokalisation und destruierendes Wachstum in die Brücke hinein anlangt, bis auf den feineren histologischen Aufbau eine weitgehende Übereinstimmung mit dem Falle *v. Wunschheims*. Tubuläre, oft mehrfach gefaltete Drüsenschläuche aus Zylinderepithelien umschließen die zentral gelegenen Blutgefäße. In den Randpartien des Tumors finden sich auch hier jugendliche Zylinderepithelzellen, die sich nach der Ansatzstelle auf dem Gefäß zu sehr verschmälern. Wenn *Saxer* die geschichteten Kalkkonkremente im Tumor des Falles *v. Wunschheims* als besonders charakteristisch für die Plexus- und Ventrikelepithelgeschwülste bezeichnet und als Beweismittel für die Abstammung der Geschwulstzellen vom Plexusepithel verwendet, so muß ich ihm auch darin widersprechen. Denn auch bei meinem Falle von Plexusmetastase in der Rautengrube und Brücke bei primärem Uteruskrebs habe ich reichlich konzentrisch geschichtete Kalkkonkremente in der Mitte des Tumors angetroffen. Ich komme daher auch beim Falle *v. Wunschheims* zu dem Resultate, daß hier kein primärer Tumor, ausgehend vom Plexusepithel vorliegt, sondern daß es sich hier gleichfalls um ein sekundäres Hirncarcinom handelt, bei dem

wegen der auffälligen Übereinstimmung der histologischen Details mit dem Falle *Overhamms*, *Harts*, *Kölpins* und dem unserigen wahrscheinlich gleichfalls ein Thyreoideacarcinom den primären Tumor darstellte. Der Nachweis, daß das Plexusepithel die Matrix für die Zellen des Tumors bildet, und daß ein direkter Übergang vom Plexusepithel in die Geschwulstzellen besteht, ist *v. Wunschheim* und *Saxer* nicht gelungen.

Die beiden Fälle *Cornils* kann ich auf Grund meiner bisherigen Ausführungen wesentlich kürzer abhandeln. *Saxer* und *Hart* haben über die Pathogenese dieser Fälle verschiedene Ansichten geäußert. *Saxer* kann sich nicht dazu entschließen, die beiden Tumoren zu den Ependymgeschwülsten zu zählen. *Hart* dagegen hält bei beiden Fällen an der Abstammung der Geschwulstzellen vom Ventrikelepithel fest. *Bittendorf* stützt sich, um die abnorme Lage des papillären Tumors vom typischen Plexusbau dicht unterhalb der Oberfläche des Gehirns beim ersten Falle *Cornils* in pathogenetischer Beziehung verständlich zu machen, auf recht komplizierte theoretische Annahmen im Sinne gestörter Embryogenese des Gehirns und hält es für wahrscheinlich, „daß sich an der Stelle des späteren Tumors auf kurze Strecke die primäre Hirnblasenwand in abnormer Weise nicht differenziert hat, sondern nach Art der Boden- und Deckplatte sich zu einer epithelialen Schicht umgewandelt hat, die nun ihrerseits die Bildung von plexusartigem Gewebe bedingt.“ Für mich bestehen bei der Deutung des Falles keine Schwierigkeiten. Es kann ja gar kein Zweifel auftauchen, daß hier ein sekundärer Carcinomknoten im Gehirn vorliegt von der gleichen histologischen Struktur wie die der Geschwülste bei dem Falle *Overhamms*, *Harts*, *Kölpins* und dem unserigen. Man hat eben früher aus rein morphologischen Merkmalen wie dem plexusartigen Bau der Tumoren, der Ähnlichkeit der Geschwulstzellen mit dem Ependymepithel, der Lokalisation der Geschwulstknoten in der Nähe der Ventrikel oder im Ventrikel selbst viel zu weit gehende Schlüsse gezogen und hat, wenn ein primärer Tumor nicht ohne weiteres zu finden war, ätiologische Beziehungen zwischen Ependymepithel und Carcinom konstruiert, selbst in dem Falle, wo überhaupt kein substantieller Zusammenhang zwischen Ventrikel- bzw. Plexusepithel und Tumor bestand. Von diesem Gesichtspunkte aus ist der zweite Fall *Cornils* mit wenigen Worten abzutun, da hier der Geschwulstknoten im Mark der linken Großhirnhälfte lag und eine cystisch-papilläre Beschaffenheit zeigte. *Hart* und andere Autoren führen diesen Tumor auf einen versprengten Ependymkeim zurück. Das ist nach unseren bisherigen Erörterungen eine ganz unwahrscheinliche Annahme. Alle Momente, wie Lage des Tumors in der linken Großhirnhemisphäre, in der Marksubstanz ohne Zusammenhang mit dem Ependymepithel sprechen für die sekundäre Natur des Tumors. Im Jahre 1915 hat *van Bouwdijk Bastiaanse*¹³⁾ aus

der Utrechter psychiatrisch-neurologischen Klinik einen weiteren Fall von Gehirncarcinose als primäres metastasierendes Hirncarcinom beschrieben, bei dem er in großer Anzahl in der Pia und in den oberflächlichen Partien des Großhirns und des Kleinhirns kleine, kaum erkennbare bis haselnußgroße Tumoren gefunden hat. Da das sorgfältige Durchsuchen des Körpers nach einem Primärtumor erfolglos blieb, gelangt der Autor zur Diagnose eines primären Hirncarcinoms, das er von einem versprengten Keim des Plexusepithels ableiten will. Bei keinem der bisher besprochenen Fälle von Hirncarcinose drängt sich die Diagnose multiple sekundäre Carcinomknoten so eindringlich auf als gerade bei diesem Falle. Es fehlt ein großer Tumor im Ventrikel oder in dessen Nachbarschaft, den man als Primärtumor erklären könnte. Man gewinnt den Eindruck, daß die Hirnoberfläche in ausgiebiger Weise von den im Liquor cereбрalis suspendierten Carcinomzellen überschwemmt worden ist, und daß sich wahrscheinlich eine ausgebreitete diffuse Meningealcarcinose über dem Großhirn und Kleinhirn entwickelte. Histologisch handelte es sich um einen cystopapillären Bau des Tumors, bei dem die Bindegewebspapillen mit einer Lage hoher Zylinderepithelien besetzt sind. Über den mutmaßlichen Sitz des Primärtumors mich auszusprechen, halte ich für zwecklos, weil im Sektionsprotokoll und auch sonst in der Arbeit nicht die geringsten Andeutungen zu finden sind, die eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose rechtfertigen könnten. Ob bei allen Fällen von Carcinose des Gehirns, bei denen der primäre Tumor nicht gefunden wurde, die genaue histologische Untersuchung der Schilddrüse den primären Herd offenbart hätte, das kann nur die histologische Untersuchung weiterer einschlägiger Fälle klären.

Die kurze Beschreibung, die *Kaufmann*¹⁴⁾ in seinem Lehrbuch unter der Diagnose primärer Hirnkrebs von einem Adenocarcinom aus dem linken Seitenventrikel gibt, das histologisch an einen krebsigen Darmpolypen erinnerte, genügt nicht, um über die wahre Natur des Tumors, ob Carcinom, ob Papillom, sich Klarheit zu verschaffen, da von destruierendem Wachstum und Metastasen nichts erwähnt wird, was schon *Hart* in seiner Arbeit betont hat. Der große Tumor des III. Ventrikels, den *Ziegler*¹⁵⁾ als papilläres Carcinom des Plexus chorioideus in seinem Lehrbuch der pathologischen Anatomie mitgeteilt hat, hatte nur zur Verdrängung der angrenzenden Hirnsubstanz geführt und keine sekundären Knoten im Gehirn erzeugt. Da dieser Tumor auch viel Plattenepithel enthielt, steht er wahrscheinlich den Hypophysengangsgeschwülsten sehr nahe.

Die einwandfreien carcinomatösen Tumoren, die von der Epiphyse, Hypophyse und dem Hypophysengange ausgehen, schließe ich aus meinen Betrachtungen aus.

Die kritische Prüfung der pathogenetischen Grundlagen der bisher als primäre Carcinome beschriebenen Hirntumoren führt zu folgenden Resultaten:

Die Lehre vom primären Hirnkrebs bedarf einer gründlichen Revision. Benigne papillomatöse Tumoren des Gehirns, die von dem Ventrikel- oder Plexusepithel ausgehen, sind öfters beschrieben worden. Sie haben die Neigung, in das Ventrikellumen hineinzuwachsen. Daß diese Papillome durch maligne Entartung sich in Carcinome umwandeln können, dafür existiert in der Literatur keine einzige sichere Beobachtung. Der Fall *v. Wunschheims*, bei dem ein Plexustumor mit destruierendem Wachstum in die Medulla oblongata eingedrungen ist, wirkt nicht überzeugend, da der Nachweis der malignen Entartung des Plexusepithels und des direkten Übergangs desselben in die Geschwulstzellen nicht gelungen ist. Durch die Annahme eines sekundären Carcinomknotens — einer Plexusmetastase — läßt sich die Histologie dieses Falles viel besser erklären.

Es existiert kein Fall, der beweist, daß aus versprengten Ependymepithelien in der Tiefe der Hirnsubstanz primäre Hirncarcinome mit allen Zeichen der Malignität entstehen können. Es ist sehr wahrscheinlich, daß bei den analogen Fällen der Entwicklung multipler Carcinomknoten im Gehirn mit dem charakteristischen plexusartigen papillären Bau der Tumoren, der früher dazu verleitete, als Matrix verlagerte Ventrikel- oder Plexusepithelzellen anzunehmen (Fälle von *Kölpin*, *Hart*, *Kufs*), ebenso wie bei dem Falle *Overhamms* die Schilddrüse den primären Carcinomherd enthielt. Man wird daher künftig bei denjenigen Fällen von Hirncarcinomen, wo ein primärer Tumor in anderen Organen nicht festgestellt werden kann, eine genaue histologische Untersuchung der Schilddrüse fordern müssen, da bei dem latenten metastasierenden Schilddrüsen carcinoma makroskopisch auffällige Veränderungen an der Schilddrüse völlig fehlen können.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Spät*: Pr. multipler Epithelkrebs des Gehirns. Inaug.-Diss. München 1882. Siehe unter *Hart*. — ²⁾ *v. Wunschheim*: Über einen Fall von pr. Carcinom der Rautengrube. Prag. med. Wochenschr. 1881. Siehe unter *Saxer*. — ³⁾ *Saxer*: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **32**, 1902. — ⁴⁾ *Hart*: Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. **47**. — ⁵⁾ *Cornil*: Ref. bei *Hart* (4). — ⁶⁾ *Kölpin*: Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. **45**. — ⁷⁾ *Overhamm*: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **98**. — ⁸⁾ *Kocher*: Maligne Schilddrüsen geschwülste. In: Klinik der bösartigen Geschwülste von *Zweifel* und *Payr*. — ⁹⁾ *Krasting*: Inaug.-Diss. Basel 1906. Ref. bei *Overhamm* (7). — ¹⁰⁾ *Bittdorf*: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **35**, 1903. — ¹¹⁾ *Gans*, *Hasselt*: Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **35**, 337. — ¹²⁾ *Kufs*: Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. **48**. — ¹³⁾ *van Bouwddijk-Bastiaanse*: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **27**. — ¹⁴⁾ *Kaufmann*: Lehrbuch der spez. pathol. Anatomie. — ¹⁵⁾ *Ziegler*: Lehrbuch der pathol. Anatomie.