

(Aus der Nervenheilanstalt Maria-Theresien-Schlössel in Wien
Direktor: Prof. Dr. J. Gerstmann].)

Beiträge zur Symptomatologie der malignen Geschwülste des Zentralnervensystems.

Von
J. Scheinker.

(Eingegangen am 25. September 1931.)

Es ist schon seit langem bekannt, daß im Gefolge maligner Geschwulstbildung in verschiedenen Organen Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems auftreten können. Dabei müssen nicht in jedem Falle nachweisbare anatomische Veränderungen vorhanden sein. So beschrieb *Oppenheim* im Jahre 1888 einen Fall von Aphasie mit rechtseitiger Hemiplegie bei einem Magencarcinom, wo bei der Obduktion weder makroskopisch noch mikroskopisch irgendwelche Veränderungen im Gehirn nachweisbar waren. Er deutete die Entstehung der Herdsymptome dieses Falles als toxische Fernwirkung des Carcinoms, was aber von anderen Autoren bezweifelt wurde (*Sänger* u. a.). Denselben Standpunkt wie *Oppenheim* vertrat später *Nonne* im Jahre 1900, indem er auf die Tatsache hinwies, daß das Auftreten von Hemiplegien ohne anatomisches Substrat auch bei einer Reihe anderer Erkrankungen beschrieben wurde, z. B. bei perniziöser Anämie, Tuberkulose, Paralyse, Urämie, Keuchhusten usw. In der Mehrzahl der Fälle jedoch lassen sich anatomische Veränderungen im Zentralnervensystem finden, die sehr verschiedener Art sein können. Es lassen sich dabei folgende zwei Hauptformen unterscheiden: 1. das Auftreten von einzelnen oder multiplen metastatischen Knotenbildungen in der Gehirnsubstanz selbst; 2. die Infiltration der Gehirnhäute mit Geschwulstmassen, und zwar in Form von a) multiplen kleinsten Knötchen, b) diffuser Infiltration ohne Knötchenbildung (carcinomatöse Meningitis).

Nach der Art der Affektion des Zentralnervensystems durch carcinomatöse Erkrankungen lassen sich nach *Redlich* folgende Gruppen unterscheiden: 1. primäre Carcinombildungen im Gehirn; 2. das Übergreifen eines Carcinoms der benachbarten Organe; 3. die Metastasenbildung im Zentralnervensystem auf dem Blut- oder Lymphwege, ausgehend von irgendeinem anderen, im Körper gebildeten primären

Carcinom; 4. die rein toxisch schädigende Wirkung des Carcinoms ohne anatomischen Befund.

Was nun die primären Carcinome im Gehirn betrifft, so können dieselben entweder vom Ependym der Ventrikel oder vom Epithel des Plexus chorioideus aus sich entwickeln. *Erdheim* beschrieb noch eine dritte, wohl häufigste Lokalisation im Gehirn, die als Ausgangspunkt der primären Carcinome hier anzuführen wäre; und zwar sind es meist Pflasterepithelkrebse, die in der Hypophysengegend entstehen und vom Hypophysengang ausgehen.

Die Lehre von den primären Carcinombildungen im Gehirn wurde in der letzten Zeit von *Kufs* stark angegriffen. Derselbe gelangt nach Überprüfung der in der Literatur angeführten Fälle vom primären Gehirncarcinomen zur Folgerung, daß es in der Literatur kein einziges nachgewiesenes primäres Gehirncarcinom gäbe, „ausgenommen diejenigen Tumoren, die von der Epiphyse, Hypophyse und dem Hypophysengang ausgehen“. *Lehoczy* widerlegt mit Recht diese Folgerung von *Kufs* und behauptet, daß „die Lehre der primären Gehirncarcinome weiterhin aufrechterhalten bleiben wird, und zwar hauptsächlich auf Grund der Fälle, in denen die Sektion außerhalb des Gehirnes im Organismus sonst nirgends Geschwulstherde nachgewiesen hat“.

Ohne auf die weiteren theoretischen Auseinandersetzungen in der Literatur genauer einzugehen, wenden wir uns der Analyse unseres eigenen Materials zu und wollen dabei hauptsächlich den klinischen Erscheinungen unsere Aufmerksamkeit schenken.

Im Laufe der letzten Jahre gelangten in unserer Anstalt 33 Fälle von maligner Geschwulstbildung im Zentralnervensystem zur Beobachtung, worunter 25 Carcinome (3 primäre), 5 Sarkome und 3 Hypernephrome waren. Die Richtigkeit der Diagnose der 25 Carcinomfälle wurde in 18 Fällen durch die Obduktion und in einem Fall durch die Operation sichergestellt. In den übrigen 6 Fällen war die Diagnose aus dem klinischen Befund und Verlauf fast mit Sicherheit zu stellen. Wenn wir uns zunächst den Carcinomfällen zuwenden, so sehen wir, daß im Vergleich zu den Angaben der Literatur die Zahl unserer Fälle sowohl absolut als auch relativ ziemlich beträchtlich zu sein scheint. So sehen wir nach der Statistik von *Bilz* „Über die Häufigkeit der bösartigen Geschwülste im Jenaer Sektionsmaterial von 1910—1919“, daß in den Jahren von 1910—1919 im Pathologischen Institut Jena unter 4125 Sektionen 700 Carcinome vorgekommen sind, darunter fand sich nur ein primäres Gehirncarcinom und 9 metastatische. Diese Zahl ist sehr gering. *Stoß* fand in 6000 Fällen von Gehirntumoren 43 Carcinome. *Hilpert* erwähnt, daß er die Gelegenheit hatte, innerhalb der letzten 4 Jahre 6 Fälle von Carcinommetastasen im Zentralnervensystem zu beobachten.

Das Alter unserer Patienten verteilte sich folgendermaßen:

Alter	Geschwulstform		
	Carcinome	Sarkome	Hypernephrome
Zwischen 20—30 Jahren	4 (2. Kl.) ¹	—	1
" 30—40 "	3	1	—
" 40—50 "	11 (3. Kl.)	—	1
" 50—60 "	5	2	1
" 60—70 "	2 (1. Kl.)	2	—

Daraus ersehen wir, daß die meisten Fälle in das 4. bis 5. Dezennium fallen, was im allgemeinen mit dem Alter übereinstimmt, in dem die malignen Geschwülste am häufigsten gefunden werden. Auffällig jedoch erscheint die Tatsache, daß in 5 unserer Fälle die Erkrankung in relativ jungem Alter zum Vorschein kam, und zwar zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr, was in einem Widerspruch zu den sonstigen Angaben der Literatur steht. Wir sind davon entfernt, irgendwelche weitgehende Schlüsse daraus zu ziehen, da es sich wahrscheinlich um zufällige Ergebnisse unseres Materials handelt.

Das Überwiegen des männlichen Geschlechtes, wie es für die allgemeine Geschwulstbildung von *Gowers, Bruns, Oppenheim, Redlich* u. a. angenommen wurde, konnte an unserem Material nicht bestätigt werden, da hier ein genau umgekehrtes Verhalten zu beobachten war, indem die Frauen weitaus die Männer an Zahl überwiegen (20 Frauen, 13 Männer). Diese Tatsache läßt sich vor allem durch die relative Häufigkeit der Metastasen nach Mammacarcinom leicht erklären. Tatsächlich sehen wir auch, daß von den 22 Fällen mit Carcinommetastasen im Gehirn es sich 14mal um primäres Mammacarcinom handelt.

Ebenso ließ sich an unserem Material die soviel diskutierte Frage der angeblich vererbten Organdisposition für das Auftreten von Carcinom nicht sicher nachweisen. Nur in einem einzigen Fall von Metastasenbildungen im Gehirn eines Mammacarcinoms bestand dieselbe Erkrankung auch bei der Mutter der Patientin. Sonst aber waren mit Ausnahme dieses Falles in den Familiengeschichten unserer Fälle keine sonstigen hereditären Beziehungen festzustellen. Im allgemeinen ist heute die Frage der Heredität bei Carcinomkranken überhaupt noch nicht mit Sicherheit entschieden. Die älteren Autoren (*Boas*) bezweifeln die Heredität und treten für ein familiäres Vorkommen ein. Sicher ist, daß ein familiäres Vorkommen des Carcinoms in manchen Fällen beobachtet werden konnte. Ob man auf Grund dieser Einzelbeobachtungen irgendwelche Verallgemeinerungen machen kann, erscheint uns derzeit noch sehr zweifelhaft.

¹ Kl. — nichtobduzierte Fälle (nur auf Grund der klinischen Beobachtung gestellte Diagnose!).

Was den Sitz des Primärtumors betrifft, so fanden wir denselben 3 mal im Gehirn selbst, in einem Falle vom Plexus chorioideus ausgehend, im anderen vom Ependym des 4. Ventrikels und im 3. von der Hypophysengegend. In allen anderen Fällen waren es Metastasen, die im Zentralnervensystem in Form von Geschwulstknoten auftraten. Es gibt wohl kaum ein Organ, das nicht in dieser Hinsicht als Sitz des Primärtumors in Betracht kommen könnte. Eine besondere Rolle scheint dabei bei Frauen dem primären Brustcarcinom, bei Männern dem primären Lungen- bzw. Bronchuscarcinom zuzukommen. So fanden wir an unserem Material von 19 Frauen mit Carcinommetastasen im Gehirn den Sitz des Primärtumors in 14 Fällen in der Mamma, in 4 Fällen davon nur auf Grund klinischer Beobachtung, in den übrigen 5 Fällen 2 mal in der Schilddrüse und je 1 mal im Uterus, Oesophagus und linken Bronchus. Von den 6 Männern hatten 3 den primären Sitz des Carcinoms wahrscheinlich im Gehirn selbst, im 4. Fall handelte es sich um ein primäres Bronchuscarcinom und in den übrigen 2 nur klinisch beobachteten Fällen konnte der Primärsitz des Carcinoms überhaupt nicht eruiert werden. Es wurde in der letzten Zeit mehrmals in der Literatur darauf hingewiesen, daß die Zunahme der Carcinomfälle in den letzten Jahren durch Vermehrung der Lungencarcinome meist bei jungen Männern verursacht wird. Dabei erscheint es auffällig, daß derartige Fälle durch eine besondere Häufigkeit der Metastasenbildung im Knochen (20%) und Gehirn (17,5%) sich auszeichnen (zit. nach *Zalka*).

Was nun die Frage der Metastasenbildungen im allgemeinen betrifft, so wäre hier nur darauf hinzuweisen, daß die Ansicht darüber bei den meisten Autoren nicht ganz übereinstimmt. So erfolgt nach *Kaufmann* u. a. die Metastasenbildung auf dem Blutwege. Nicht selten gelang es Anhäufungen von Tumorzellen um die Gefäße festzustellen. *Heinemann* dagegen behauptet, daß es sich bei den Metastasenbildungen nach Mammacarcinomamputationen kaum um direkte Implantation maligner Keime in die Blut- und Lymphbahn handelt, da die ersten cerebralen Erscheinungen erst viel später nach der vorgenommenen Operation zum Vorschein kommen. Er glaubt viel eher an die Verschleppung der Keime durch die Lymphgefäß der Pleura bei Amputation von Mammacarcinom. Auf Grund klinischer Tatsachen unseres Materials wäre zu dieser Frage folgendes zu sagen: Von 14 Fällen der Metastasenbildungen nach Mammamputation wurden die ersten cerebralen Erscheinungen 7 mal etwa 2—3 Jahre nach der erfolgten Operation manifest. In 3 Fällen traten die nervösen Erscheinungen innerhalb von 4—6 Monaten auf, 2 mal nach ungefähr einem Jahr und schließlich dauerte die Zwischenzeit zwischen Operation und Metastasen in einem Fall 10 Jahre, und im anderen sogar 16. Interessant ist ein Fall, wo die cerebralen Erscheinungen unmittelbar nach der erfolgten Operation auftraten, wie dies auch sonst bisweilen beobachtet wird.

Wir sehen also, daß der Zeitpunkt der Metastasenbildung im Gehirn sehr großen Schwankungen unterliegt. Die Tatsache aber, daß in manchen Fällen zwischen Operation und dem Auftreten cerebraler Erscheinungen ein recht großes Zeitintervall vorliegt, spricht unseres Erachtens nicht gegen die Annahme der Metastasierung auf dem Blut- bzw. Lymphwege, denn es ist genügend bekannt, daß mitunter recht große Tumoren lange Jahre hindurch latent verlaufen können und wir in solchen Fällen nicht imstande sind, den Zeitpunkt der erfolgten Metastasenbildung auch annähernd zu bestimmen.

Es drängt sich hier noch eine bestimmte Frage auf. Vielleicht wird die Aussaat der Carcinommetastasen durch die chirurgische Operation irgendwie begünstigt? Es wäre dabei an analoge Verhältnisse zu denken, wie sie bei der Tuberkulose schon seit langem bekannt sind, und zwar, daß im Anschluß an eine blutige Behandlung einer tuberkulösen Gelenksaffektion eine akute Miliartuberkulose auftreten kann. Man könnte sich leicht vorstellen, daß durch das Eröffnen der Blutgefäße die Tumorzellen auf diesem Wege fortgeschleppt werden und so die hämatogene Metastasierung begünstigen. Daß diese Art der Ausbreitung viel häufiger zustande kommt, als es zu sein scheint, dafür sprechen unter anderem die grundlegenden Befunde des Freiburger Chirurgen *Goldmann*, dem es schon in den allerersten Anfängen der Geschwulstbildung carcinomatöse Thromben im Venenlumen nachzuweisen gelungen ist. Diesen anatomischen Befunden entsprechen wahrscheinlich klinisch diejenigen Fälle, wo zuweilen an ein ganz kleines, kaum nachweisbares Primärcarcinom in kürzester Zeit immer wieder neue metastatische Ansiedlungen sich anschließen und binnen kürzester Frist zum Exitus führen. Als Beispiel derartiger prognostisch ungünstiger Fälle sei hier auf einen von *Redlich* beobachteten Fall hingewiesen, wo die cerebralen Erscheinungen sich unmittelbar nach der erfolgten Operation einstellten. Aber auch diejenigen Fälle, wo die cerebralen Erscheinungen oft nach 2—3 Jahren manifest werden, wie es in der Mehrzahl unserer Fälle zu sein scheint, stehen in gar keinem Widerspruch zur Annahme der obenerwähnten Analogie. Denn es ist gerade für maligne Tumoren das späte Auftreten und der Mangel allgemein-klinischer Tumorerscheinungen charakteristisch, worauf wir weiter unten noch ausführlicher eingehen werden. Es wäre somit sehr gut möglich, daß auch in diesen Fällen die Metastasierung unmittelbar nach dem chirurgischen Eingriff erfolgte, und daß es lange Zeit brauchte, bis die ersten klinischen Erscheinungen, durch die Größenzunahme des Tumors oder durch das raschere Wachstum desselben bedingt, manifest wurden. Daß trotz ihrer Malignität manche Carcinommetastasen langsam wachsen und lange fortbestehen können, beweist ein von uns beobachteter Fall, wo die klinischen Erscheinungen 5 Jahre lang manifest blieben.

Was die Frage der Multiplizität der Metastasen im Gehirn anbelangt,

so fanden wir unter 18 obduzierten Fällen 6 mal multiple Metastasenknoten, 11 mal solitäre und 1 mal nur 2 Geschwulstmetastasen. Die übrigen Metastasen im Körper verteilten sich folgendermaßen: In 6 Fällen ließen sich Destruktionsprozesse am Skelet, und zwar meist in der Wirbelsäule nachweisen. Auffällig dabei ist, daß es in allen 6 Fällen sich um Metastasenbildungen im Bereich der Lendenwirbelsäule handelte, wobei es nur in einem einzigen Fall auch an anderen Wirbeln zur Metastasierung kam. Ob es sich dabei nur um einen Zufallsbefund unseres Materials handelt oder um eine besondere Prädispositionssstelle der Wirbelsäule für Metastasenbildung, läßt sich vorläufig schwer entscheiden. Von den übrigen Organen fanden sich Metastasen 5 mal in der Leber, 2 mal in der Lunge, 1 mal in der Pleura und je 1 mal im Peritoneum, Schilddrüse und Nebenniere. Auffällig ist, daß in 5 Fällen sich die Metastasenbildung nur auf das Gehirn selbst beschränkte, darunter 3 Fälle, wo das Carcinom primär in der Mamma lokalisiert war. Auch in der Literatur sind öfters Fälle beschrieben worden, wo außer im Zentralnervensystem sonst keine Metastasen nachgewiesen werden konnten. Hierher gehören z. B. die 5 von *Galvardin* und *Varey* mitgeteilten Fälle. Multiple Metastasierung in die Hirnhaut, die wir in fast einem Drittel unseres Materials beobachten konnten, wurden auch von *Sänger*, *Damen*, *Offergold*, *Fischer*, *de Foix* und *Bleichröder* beschrieben.

Das klinische Bild der meisten unserer Fälle ist außerordentlich verschieden. Die Dauer der klinischen Erscheinungen in denselben betrug von Beginn der cerebralen Symptome bis zum letalen Ausgang zwischen 2 und 9 Monaten. Nur in einem Fall konnten wir einen viel längeren Verlauf feststellen, der ungefähr $5\frac{1}{2}$ Jahre dauerte. Dagegen sahen wir 7 mal einen ganz akuten klinischen Verlauf, der innerhalb von einigen Wochen zum Exitus führte. Die meisten Autoren betonen den raschen Verlauf der Krankheit. So finden wir z. B. unter 7 Fällen von *Neuburger* und *Singer* 4 Fälle, die innerhalb von 4—6 Wochen nach Auftreten der ersten zentralen Symptome letal verlaufen sind.

Wenn wir uns jetzt der Frage nach den einzelnen Symptomen, die in unseren Fällen das Krankheitsbild geboten hatte, zuwenden, so sehen wir folgendes: Das konstante Symptom des Gehirntumors im allgemeinen — der Kopfschmerz — konnte an unserem Material wohl in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle beobachtet werden. 6 mal vermißten wir dieses Symptom, davon in 2 Fällen, in denen es sich um diffuse, zahlreiche, kleinere metastatische Herde handelte; doch waren in denselben andere Erscheinungen, die auf eine Drucksteigerung hinwiesen, wie Stauungspapille, Schwindel usw., z. T. nachweisbar. (Die übrigen 4 Fälle wurden nicht obduziert.) Andererseits sahen wir 5 Fälle mit bestehendem Kopfschmerz, aber ohne Stauungspapille oder andere Druckscheinungen. Daraus ergibt sich, daß zwischen sonstigen Hirndruckscheinungen und Kopfschmerz nicht immer ein Parallelismus

besteht. Lokalisatorisch war an unserem Material der Kopfschmerz nur in 4 Fällen verwertbar, und zwar bestand er an der dem Sitz des Herdes entsprechenden Schädelhälfte. 2 mal beobachteten wir bei Tumoren der hinteren Schädelgrube einen ausgesprochenen Stirnkopfschmerz, auch sonst war der Kopfschmerz in bezug auf die Lokaldiagnose nicht verwertbar.

Ähnliches ergab die Klopfempfindlichkeit des Schädels, die in 4 Fällen dem Sitz der Metastase entsprach, in allen übrigen Fällen jedoch entweder überhaupt fehlte oder bei multiplen Metastasenbildungen nicht von Belang war.

Schwindel fanden wir nur in 6 Fällen. In noch geringerem Maße konnten wir das Erbrechen und den Brechreiz beobachten, die nur in 5 Fällen, also fast einem Sechstel des Materials, vorhanden waren.

Als Zeichen eines gesteigerten Hirndruckes konnten wir eine Stauungspapille nur in 10 Fällen feststellen (2 Kl.). In allen übrigen 8 Fällen (in 1 Fall fehlen die Angaben) blieb sie aus. Noch weniger konstant äußerte sich die Drucksteigerung in den Röntgenaufnahmen des Schädels, wo nur 9 mal (1 Kl.) Zeichen derselben erhoben werden konnten. Was die Häufigkeit des Auftretens einer Stauungspapille bei Tumoren des Gehirns im allgemeinen anbelangt, so wird sie in der Literatur von früheren Autoren mit etwa 80% der Fälle angegeben (*Gowers, Bruns, Oppenheim*). *Wexberg* fand an dem gesamten Hirntumormaterial unserer Anstalt geringere Zahlen (68,9%), die aber immerhin noch viel höher sind, als wir es an unseren Fällen beobachten konnten.

Irgendwelche engere Beziehungen zwischen Größe und Lokalisation des Tumors und dem Auftreten einer Stauungspapille konnten wir nicht nachweisen. Ebenso ist der verschiedene Grad der Stauungspapille auf beiden Augen anscheinend nicht sicher mit der Größe und dem Sitz des Tumors in Zusammenhang zu bringen. So sahen wir in 4 Fällen mit ungleichmäßiger Ausbildung der Stauungspapille folgende Verhältnisse: Bei einem hühnereigroßen Tumor im linken Gyrus angularis war am rechten Auge eine Stauungspapille, am linken keine. In einem anderen Fall, wo die Stauungspapille beiderseits war, links aber mehr ausgesprochen als rechts, handelte es sich um mehrere (etwa 13) erbsengroße Metastasenknoten mit besonderer Bevorzugung der linken Hemisphäre. In einem Fall, wo die Stauungspapille rechts mehr ausgebildet war als links, befand sich die Geschwulstmetastase im oberen Anteil des linken Occipitallappens und schließlich in einem 4. Fall, wo bei der Obduktion eine große Cyste in einem Carcinomknoten des rechten Scheitellappens vorlag, war auch die Stauungspapille rechts mehr ausgesprochen.

Wenn wir jetzt den umgekehrten Weg einschlagen und uns die Frage vorlegen, in wie vielen Fällen unseres Materials wir die sonst

bei Hirntumoren vorkommenden Allgemeinerscheinungen vermissen, so erscheint uns dabei der Mangel an letzteren noch viel auffälliger. Und zwar ersehen wir, daß in 6 Fällen überhaupt keine Allgemeinerscheinungen, wie Kopfschmerz, Erbrechen, Brechreiz, Schwindel usw. bestanden. Die einzige Erscheinung, die für die Diagnose eines Tumors sprach, war in 2 Fällen die Stauungspapille, in den übrigen fehlte sogar diese. In anderen 4 Fällen finden wir nur Angaben über Kopfschmerz bei Fehlen aller sonstigen subjektiven Allgemeinerscheinungen. Wir sehen also, daß trotz des Vorhandenseins zahlreicher ausgedehnter Metastasen in vielen Fällen Allgemeinerscheinungen fehlen bzw. nur Lokalsymptome bestehen (*Jacksonanfälle*, *Paresen*, *Sensibilitätsstörungen* usw.). Auch in der Literatur finden wir zahlreiche Beobachtungen, die sich mit den unseren decken. So hat schon im Jahre 1910 *Offergold* die Tatsache des Fehlens von Allgemeinerscheinungen als Regel für die Metastasen des Uteruscarcinoms ins Gehirn aufgestellt. In fast allen von ihm mitgeteilten Fällen waren überhaupt keine Allgemeinerscheinungen zu beobachten und nur in einer kleinen Anzahl derselben konnten leichte Herderscheinungen nachgewiesen werden. Ebenso berichtet *Siefert* über einen vollkommen latenten Verlauf eines Falles von Metastasen eines Deciduoma malignum ins Zentralnervensystem. Auch *Galvardin* und *Varey*, die über ein Material von 68 Carcinom-Gehirnmetastasen verfügten, beobachteten 3 Fälle, die ohne jede nervösen Erscheinungen verliefen. Ähnliches sehen wir auch in den vor kurzem publizierten Fälle von *Lehotzky*, wo überhaupt keine Symptome beobachtet wurden, die auf das Vorhandensein eines Tumors hingewiesen hätten, ebenso in den Fällen von *Wunschheim-Sachser*, wo wegen der verschiedenen nervösen Beschwerden chronischer Alkoholismus und Neuritis alcoholica angenommen wurden und nur das Auftreten eines unstillbaren Erbrechens einige Tage vor dem Tode auf eine andere Genese, auf einen Tumor hinwies. Im Falle von *Körner* fand sich als einziges positives Symptom eine beiderseitige Stauungspapille und fortwährend zunehmende Kopfschmerzen. Auch bei *Töppich* dachte man zunächst an eine Myelitis transversa (zit. nach *Lehotzky*). Desgleichen verweisen *Winkelmann* und *Veitinger* in ihren Fällen auf den auffälligen Kontrast zwischen der Geringfügigkeit der klinischen Symptome und der Ausdehnung der Carcinommetastasen.

Es wäre hier noch darauf kurz hinzuweisen, daß nicht nur für den Tumor als solchen charakteristische Allgemeinerscheinungen an unseren Fällen wenig ausgesprochen waren, sondern auch die bei Carcinomen sonst vorkommenden Erscheinungen, wie Kachexie, nicht selten auffällig wenig zum Ausdruck kamen. So fanden wir unter den 25 Fällen von Carcinommetastasen nur 6 mal eine mehr oder weniger ausgesprochene Kachexie (2 Fälle darunter nicht obduziert). In den übrigen 19 Fällen war dieselbe nicht vorhanden, ja in manchen Fällen sogar bestand eine

deutliche Fettleibigkeit. Auf Grund unseres Materials, wie auch der Angaben der Literatur, erhebt sich berechtigterweise ein Zweifel an der Tatsache der Existenz einer spezifischen Krebskachexie, die von manchen Autoren als Folge einer von dem malignen Tumor bedingten chronischen Intoxikation auch jetzt noch aufgefaßt wird. Wir sind eher geneigt, mit einigen anderen Autoren (*Fränkl u. a.*) zu glauben, daß die Krebskachexie nur in denjenigen Fällen auftritt, wo es zu Inanitionserscheinungen kommt, bedingt durch den Sitz des Tumors im Bereich des Verdauungstraktes, wo also rein mechanische Momente im Spiele sind. Andererseits aber auch in solchen Fällen, wo infolge intensiver Schmerzen eine dauernde Schlaflosigkeit sich einstellt, oder aber auch dann, wenn eine langdauernde Vergiftung des Blutes durch Jaucheresorption aus dem zerfallendem Tumorgewebe stattgefunden hatte. In denjenigen Fällen, wo die hier erwähnten Bedingungen nicht vorhanden sind, läßt sich auch meistens selten eine Kachexie nachweisen.

Wenn wir nun jetzt uns an die Tatsache erinnern, daß in vielen Fällen kleinste cerebrale Herde genügen, um die schwersten Erscheinungen eines Hirntumors hervorzurufen, ja sogar manchmal allein toxische Schädigungen ohne anatomisch-nachweisbare Veränderungen am Gehirn dazu ausreichen können, und dieser Tatsache unsere Fälle mit zahlreichen ausgedehnten Knoten im Gehirn und gleichzeitigem Mangel von Allgemeinerscheinungen eines Tumor cerebri gegenüberstellen, so ergibt sich daraus ein differentes Verhalten.

Nach *Heinemann* könnte man vielleicht die Erklärung dieses Verhaltens in den Wachstumsbedingungen der malignen Tumoren finden. Die letzteren sollen „im Gegensatz zu gutartigen Geschwülsten keine Verdrängungen der umgebenden Hirnsubstanz hervorrufen und dadurch auch zu keiner intensiven Drucksteigerung im Gehirn mit weitgehender Schädigung des leicht kompressiblen Gewebes führen. Für maligne Tumoren ist charakteristisch, daß sie das umgebende Gewebe zerstören und dieses substituieren. Auf diese Weise soll es zu keiner Vermehrung an Substanz im Schädelinnern kommen und somit läßt sich auch vielleicht das häufige Ausbleiben der Allgemeinsymptome erklären“. Ganz ausreichend scheint aber diese Erklärung nicht zu sein, da es nicht selten beobachtet wurde (worauf übrigens auch *Heinemann* selbst hinwies), daß große Tumoren nicht malignen Charakters gleichfalls Allgemeinerscheinungen vermissen lassen. Andererseits aber wird von einer Anzahl Autoren darauf hingewiesen, daß für die Entstehung und Intensität der Allgemeinerscheinungen das Verhältnis zwischen Schädelkapazität und Hirngewicht, d. h. das relative Hirngewicht vor allem, maßgebend sei. Es kann somit selbst bei ganz kleinen Tumoren durch das Mißverhältnis zwischen Schädelkapazität und Hirngewicht die Bedingung zur abnormalen Drucksteigerung geschaffen werden (*Reichardt, Appelt, Schüller und Poetzl u. a.*).

Wie dem auch sein mag, muß wohl derzeit die Frage als vorläufig ungelöst betrachtet und deren Lösung weiteren Untersuchungen überlassen werden.

Die an Hand unseres Materiales wie auch auf Grund ähnlicher Angaben in der Literatur sich ergebende Tatsache auffallender Geringfügigkeit der Allgemeinerscheinungen bei Metastasenbildung maligner Geschwülste ist besonders ausgesprochen bei einer gewissen Form der Lokalisation der Metastasen im Gehirn, und zwar bei der schon oben angeführten Gruppe der sog. diffusen Carcinomatose der Hirnhäute. Als Beispiel einer solchen Form soll ein in der Anstalt beobachteter Fall, der eine Reihe bemerkenswerter klinischer und pathologisch-anatomischer Erscheinungen dargeboten hat, ausführlicher mitgeteilt werden:

Ein 60jähriger Straßenbahnbeamter, hereditär nicht belastet, war bis auf eine im Jahre 1914 durchgemachte Halsdrüsenerkrankung, die nach Röntgenbestrahlung bald ausheilte, stets völlig gesund. Die jetzige Erkrankung begann in akuter Weise am 10. 10. 1927 mit Fieber, Schüttelfrost, Flimmern vor den Augen, Doppelbildern. Nach einigen Tagen ging das Fieber zurück, die Erscheinungen von seiten der Hirnnerven nahmen jedoch zu. Es fiel der Umgebung bald auf, daß das rechte Auge größer wurde und daß Patient zu schielen begann. Eine auf der Augenklinik Prof. *Meller* eingeleitete Alttuberkulinkur mußte jedoch bald wegen einer Febris continua abgebrochen werden. Wegen der damals aufgetretenen Erscheinungen eines Lungenspitzenkatarrhs wurde Patient in eine Lungenheilstätte transferiert. Dort bekam er plötzlich am 20. 12. 27 eine komplette Lähmung des rechten Facialis. Einige Tage später entwickelte sich allmählich eine Unempfindlichkeit und Schwäche der ganzen rechten Körperhälfte, besonders des rechten Beines, leichte Unsicherheit beim Gehen, Ameisenlaufen in der ganzen rechten Körperhälfte. Bald spürte er nicht mehr beim Stuhlgang den Abgang der Faeces. Keine Inkontinenzerscheinungen. Zur Zeit der Aufnahme in die Anstalt (15. 3. 1928) klagte Patient über Kau- und Schluckstörungen. Auch die Sprache war undeutlich und erschwert. Während der letzten Monate vor der Aufnahme 5 kg Gewichtsverlust. Geruch und Geschmack quantitativ herabgesetzt. Seit dem Beginn der Erkrankung hört Patient am linken Ohr fast gar nichts, das Sehen ist ungestört. Keine Kopfschmerzen, kein Erbrechen. Unsicherheit beim Gehen, mitunter verspürte er Umgebungsbeschleunigung. Stuhl, Blase normal. Potus, Venerea negiert.

Bei der Aufnahme in unsere Anstalt am 19. März 1928 ergab die Untersuchung folgendes: Mittelgroßer Patient, normal gebaut, sehr abgemagert, Gesicht leicht kongestioniert. Keine Druck- und Klopftestempfindlichkeit des Schädels. Pupillen mittelweit, bds. gleich, rund. L. u. K.-R. prompt und ausgiebig. Bei Bulbusbewegungen besonders beim Blick nach oben rotat. Nystagmus. Beim Blick nach rechts geht der r. Bulbus nicht ganz in die Endstellung, starke Parese des l. Obl. sup., außerdem leichte Parese des Obl. inf. *Fundus normal*. Komplette Facialislähmung r. in allen 3 Ästen, l. VII o. B. Im r. VII komplette Eo-R. Corn.-R. l. +, r. 0. Kein Chvostek. Kaubewegungen r. 0, l. +. Die Bewegung des Unterkiefers nach l. kann nicht ausgeführt werden. Würg-R. +. Symmetrische Innervation des Gaumensegels. Uvula nicht deviiert. Die Zunge kann nicht ganz vorgestreckt werden, sonst ist die Beweglichkeit erhalten. Sprache nasal. Komplette Recurrensparese r. Collum: einige eingezogene Narben, sonst o. B. o. Extr. Leichte Herabsetzung der groben Kraft bds. Arm-R. lebhaft =, keine Sensib.-Störungen, sonst o. B. BDR. + =, Cr.R. l. < r. Unt. Extr.: Tonus, Trophik, Motil, Koord. o. B. PSR + =, ASR r. 0, l. +, schwach auslösbar. Keine Pyramidenzeichen.

Bei Fuß- und Augenschluß leichtes Schwanken, ohne Richtungstendenz. Gang normal. Oberfl.- und Tiefensensibilität überall intakt.

Der Lungenbefund ergibt: beide Spalten gedämpft, r. > l, leicht abgeschwächtes Atmen, besonders über dem rechten Oberlappen. Röntgenbefund der Lunge (Dr. Kriser) ergab an beiden Lungenfeldern dichte kleine fleckige Infiltrationsherde. Das Bild hat für miliare Tuberkulose oder Carcinom gesprochen. Im übrigen interner Status o. B. R.R. 135. Harn o. B.

Das Röntgenbild des Schädels und der Wirbelsäule zeigte normale Verhältnisse. Die Lumbarpunktion ergab folgenden Befund: Nissl 4 Teilstriche, Pandy, Nonne-Appelt schwach +, Queckenstaedt negativ. Goldsol: 1, 5, 6, 6, 6, 1. Zellen 246/3. Wa.R. im Liquor negativ, ebenso wie im Blut. Keine Xanthochromie. Mikroskopisch fanden sich wenige mittel- bis große normale Lymphocyten und vorwiegend rote rundliche und längsovale Zellen mit strukturierten Kernen, teilweise zusammenhängend, teils durch dünne Verbindungsbrücken miteinander verbunden, viele vakuolierte Zellen mit verschieden geformten Einschlüssen. Kernteilungsfiguren. Vereinzelte kleine aus 3—4 Zellen bestehende Zellhaufen mit kaum erkennbarer Struktur. In einer größeren Zahl der Zellen vorwiegend den kleineren (Jugendformen) randständige Kerne.

Der weitere Verlauf ergab folgendes: Am 30. 3. eine deutliche Parese des linken Facialis. Augenschluß links mangelhaft, Cornealreflex r. Ø, l. fast Ø. Kieferbewegungen nach rechts eingeschränkt, nach links 0. Kaubewegungen links erschwert, rechts Ø. PSR + =, ASR r. Ø, l. fast Ø. Leichte Herabsetzung der Schmerz- und Berührungsempfindung im Bereich der Hautsegmente von S₃ bis S₅ bds. Am 13. 4. Parese des linken Facialis in allen drei Ästen komplett ausgebildet. Augenschluß beiderseits unmöglich. Der Unterkiefer hängt herab, Cornealreflex bds. Ø. PSR + =, ASR bds. Ø. Sprache undeutlich verwaschen. Patient klagt über Ameisenlaufen in der linken Stirnhälfte und über ziehende Schmerzen in beiden Beinen. Sonst Status idem.

Am 9. 5. fortschreitende Verschlechterung. Temporalis-Masseteratrophie verstärkt. Der Unterkiefer muß hinaufgebunden werden, kann aktiv nicht mehr gehoben werden. Fast komplett Anartrie. Sprachverständnis frei. Sonst status idem.

Am 29. 5. wird Patient mittels Sonde gefüttert. PSR r. schwächer als l., ASR bds. Ø. Babinski bds. ↑ (angedeutet). Am 6. 6. ergab eine nochmals vorgenommene Röntgenaufnahme der Lunge folgenden Befund: Verdichtung und Vergrößerung der Schatten, ein orangengroßer Herd im r. unteren Lungenfeld. Ein doppelt so großer Herd im l. Lungenfeld.

PSR r. < l., ASR bds. Ø. 18. 6. Parese der unteren Extremitäten. Babinski bds. +. PSR r. nur spurweise mit Kunstgriff auslösbar. 21. 6. zunehmende Kachexie, diffuse Bronchitis. 25. 6. Exitus.

Die Obduktion dieses Falles (Pathologisch-anatomisches Institut Prof. Maresch) ergab folgendes: Die Dura mäßig gut gespannt, die Sinus o. B. In den Leptomeningen über der Konvexität der Hemisphären reichlich klarer Liquor, in den Leptomeningen selbst einzelne kleine weiße Pünktchen nachweisbar. Die Hirnwindungen deutlich ausgeprägt, nicht abgeplattet, die Sulci eher breit. Das Gehirn mit seiner Basis über dem 1. Anteil der Sella turcica auf dem Diaphragma sellae angewachsen. Hier läßt sich auf der Dura-Innenfläche ein weißliches, weiches, kaum 1 mm im Durchmesser haltendes Knötchen nachweisen. An der Hinterfläche der linken Schläfenbeinpyramide ein schillinggroßer Bezirk, in dessen Bereich der Durainnenfläche ein grauröthliches, eher weiches Aftergewebe aufliegt, das sich entlang den Nerven in den Meatus acusticus internus sowie gegen das Foramen jugulare zu erstreckt. Rechterseits ein linsengroßer, flacher Knoten um die Durchtrittsstelle der Nervi vagus, glossopharyngeus, accessorius. An der Unterfläche des linken

Tentoriums 2 cm hinter der Mitte seines freien Randes ein groschenstückgroßer, etwa 4 mm dicker Knoten selbst eher derb, auf der Schnittfläche von fast homogener Struktur. Das Ganglion Gasseri bds. o. B., ebenso wie die in den rechten Meatus acusticus internus ziehenden Nerven und beiden Hypoglossi. Die basalen Hirnarterien vollkommen zart. Auch die Leptomeningen an der Hirnbasis und in den *Sylvischen* Furchen etwas weißlich verdickt. Das Gehirn wird in frischem Zustand in frontale Scheibenschnitte zerlegt. Es finden sich an zahlreichen Stellen gelbliche, wie älter erweichte Herde in Rinde und Marksubstanz, sowie in den Zentralganglien des Großhirns. Die größten dieser Herde (Unterfläche des linken Hinterhauptlappens und vordere Knie des Balkens) erreichen fast Kirschgröße und lassen neben dem gelblichen Gewebe noch deutlich eine graurötliche Gewebskomponente erkennen. Die kleineren Herde erreichen oft kaum Stecknadelkopfgröße. Die Hirnsubstanz im übrigen o. B. Auf Querschnitten durch das Rückenmark erscheinen weiße und graue Substanz desselben ödematos; in der Cauda kein Geschwulstgewebe makroskopisch nachweisbar. Die Spinalganglien der untersten Rückenmarksnerven, besonders derb und vielleicht etwas vergrößert. Die linke Lunge nahe ihrem Hilus mit der parietalen Pleura verwachsen, im übrigen ebenso wie die rechte Lunge frei. Die vorderen Anteile aller Lappen und die Spitzen der Oberlappen stark gedunsen.

Die Tonsillen eher klein. Die Schilddrüse entsprechend groß. Im Oesophagus, einer unter der Bifurkation gelegenen Lymphdrüse entsprechend, ein flaches kaum groschenstückgroßes Traktionsdivertikel. Der Oesophagus läßt sich leicht von den Organen des Mediastinum abpräparieren. Die Aorta über dem linken Hauptbronchus durch ein derbes, weißliches Gewebe angewachsen. Bei der Präparation des Bronchialbaumes der linken Seite zeigt sich, daß der zum linken Oberlappen führende Hauptbronchus nach einem Verlauf von kaum 1 cm wie abgeschnitten in einer von Zerfallsmassen erfüllten Höhlung endigt. In der Wand dieser bis unter die Pleura reichenden Höhlung an mehreren Stellen ein graurötes, feinkörniges *Aftergewebe* nachweisbar. Die unmittelbar an dasselbe angrenzenden Lungenalveolen pneumonisch infiltriert und z. T. herdförmig in Vereiterung übergehend. In den übrigen Bronchien reichlich schleimig-eitriger Inhalt. Auf dem Durchschnitt durch die übrigen Lungennlappen finden sich zahlreiche meist linsengroße weiße körnige derbher Herde, die oft zu größeren Knoten zusammenfließen. Das Herz entsprechend groß. Das Herzfleisch etwas blaß, alle Klappen zart und schlußfähig. Die Leber groß, im rechten Lappen einige bis kirschgroße weiße Geschwulstmetastasen enthaltend. Die Milz klein, ihre Pulpa aufgelockert. In der linken Niere gleichfalls mehrere bis kirschgroße derbe weiße Geschwulstknoten eingelagert. Magendarmtrakt o. B. Im Körper des 3. Halswirbels osteoplastisches Tumorgewebe. Der Körper des 10. Brustwirbels vollkommen von osteoplastischem Tumorgewebe ersetzt. Im 9. ein kirschgroßer gleichartiger Geschwulstknoten. Größere solche ebenfalls osteoplastische Geschwulstherde finden sich weiterhin im 1., 2. und 3. Lendenwirbel. Der 2. und 3. Sacralwirbel vollkommen von einem weichen weißen Geschwulstgewebe ersetzt.

Histologisch: Der Primärtumor in der Lunge ein vielfach nekrotisches Adenocarcinom. Daneben finden sich an einer Stelle, in fibröses Gewebe eingelagert, eine Gruppe von zentral verkästen Tuberkeln. Die Auflagerungen auf der Dura über dem linken Schläfenbein von gleichem Geschwulstgewebe aufgebaut, der Knoten an der Unterfläche des linken Tentorium, aus einem faserigen nur z. T. vom Carcinom durchsetzten Gewebe bestehend (Dura endotheliom). Eine der erweichten Stellen im Gehirn besteht in den Randanteilen aus Carcinomgewebe, im Zentrum aus Zelldetritus mit Cholesterinlücken und Fettkörnchenzellen. *Die Leptomeninx über dem Großhirn stark bindegewebig verdickt. In den Leptomeningen des Rückenmarkes und der Nervenwurzeln, besonders jedoch in den Spinalganglien des Sacralmarkes reichlich Tumorgewebe.* In der weißen Substanz des Rückenmarkes

Ödem mit Quellung der Markscheiden, an einer Stelle eine Blutung nahe dem Zentralkanal.

Wenn wir den Fall jetzt kurz zusammenfassen, so sehen wir folgendes: Ein 60 Jahre alter Mann erkrankt plötzlich mit Fieber, Schüttelfrost, Flimmern vor den Augen, Doppelbildern. Die akuten Erscheinungen klingen nach einigen Tagen ab. Die Augenmuskellähmungen bleiben jedoch bestehen und nehmen an Intensität zu. 2 Monate später entwickelte sich eine komplette rechtsseitige Facialislähmung mit leichter Parese und Unempfindlichkeit der rechten Körperhälfte, sowie leichter Ataxie beim Gehen. Nach etwa 3 Monaten stellten sich allmählich eine Reihe von Erscheinungen in Form von Sprach-, Schluck- und Kaustörungen ein. Es gesellten sich noch subjektive und objektive Geschmacks- und Geruchstörungen und eine im Laufe der Erkrankung sich entwickelnde komplettete Taubheit am linken Ohr hinzu. Hochgradige Abmagerung. Keine Allgemeinerscheinungen eines Tumor cerebri. Objektiv fand sich von Seite der Hirnnerven: eine Parese des Rectus superior rechts und des Abducens und Obliquus superior links (Doppelbilder), rotatorischer Nystagmus nach links, komplettete Facialislähmung rechts (aller 3 Äste), leichte Parese des rechtsseitigen motorischen Trigeminusastes. Ferner fiel noch ein Fehlen des rechten Achillessehnenreflexes und ein Romberg leichten Grades auf. Während des weiteren Aufenthaltes in unserer Anstalt kam noch eine komplettete linksseitige Facialis- und Trigeminusparesie mit einer rechtsseitigen Recurrenslähmung hinzu. Außerdem wurde das Kauen, Schlucken und Sprechen fast unmöglich. Es traten dann noch eine Reihe spinaler Erscheinungen auf, wie Fehlen beider Achillessehnenreflexe mit kaum auslösbarem rechten Patellarsehnenreflex, leichte Parese der unteren Extremitäten mit beiderseitigem Babinski und leichte Sensibilitätsstörungen im Sacralgebiet.

Bei der Besprechung dieses Falles wäre zunächst hervorzuheben, daß die *in vivo* gestellte Diagnose einer diffusen Carcinomatose durch den Obduktionsbefund bestätigt werden konnte. Es liegen derzeit in der Literatur etwa 28 Beobachtungen über diffuse Carcinomatose des Zentralnervensystems vor. In der Mehrzahl der Fälle wurde die Diagnose erst bei der Obduktion gestellt. Dies erklärt sich hauptsächlich durch die relative Buntheit des klinischen Bildes und durch den verschiedenartigen Verlauf der Erkrankung. Früher galt die diffuse Carcinomatose als undiagnostizierbare Erkrankung. Dies um so mehr, da der Primärtumor oft einen ganz latenten Verlauf haben kann. Erst auf Grund einer mehrmals vorgenommenen Röntgenaufnahme der Lunge tauchte der Verdacht auf, daß es sich hier um ein ziemlich rasch wachsendes Neoplasma handeln könnte. Wesentlich erleichtert wurde die Diagnosestellung noch durch die Ergebnisse der Lumbalpunktion, wobei es gelang, die oben beschriebenen Tumorzellen festzustellen. In der

Literatur sind bis jetzt insgesamt 9 Fälle mit pathologischen Zellformen im Liquor beschrieben worden, wobei es sich in manchen Fällen um eine sehr beträchtliche Pleocytose handelte. So fand z. B. *Wüllenweber* in seinem vor Kurzem mitgeteilten Falle von diffuser Carcinomatose 660 abnorme Zellformen im Liquor. *F. Danisch* und *E. Nadelmann* berichten über einen Befund von 2450 Tumorzellen. *Pette* konnte in einem Fall 280/3 Zellen feststellen. In unserem Falle ergab die Lumbalpunktion 246/3 Zellen. Daß es sich dabei nicht um etwas für das Krankheitsbild der diffusen Carcinomatose Spezifisches handelt, sondern sich auch auf andere Formen von Metastasenbildungen maligner Geschwülste im Bereich der Hirnhäute bezieht, beweist der einige Male erhobene Befund von Geschwulstzellen im Liquor u. a. auch bei der Sarkomatose der Hirnhaut (*Rindfleisch, Sieghardt, Gy.*). Dort aber, wo ein gewisser Verdacht auf Carcinomatosemetastasen vorliegt, ergibt der hier erwähnte Punktionsbefund eine sehr wertvolle Unterstützung der Diagnose.

Die Frage bezüglich der Art und Weise, wie die Geschwulstzellen in die weichen Hirnhäute gelangen, und wie es dann zur diffusen Ausbreitung derselben kommt, ist derzeit noch nicht genügend klargestellt. *Siefert* nimmt bei der Entstehung des Krankheitsbildes der diffusen Carcinomatose des Zentralnervensystems folgende 3 verschiedene Entwicklungsphasen an: Zunächst kommt es zur Invasion von Carcinomprodukten auf dem Blutwenge in die Hirnsubstanz mit Bildung von mehreren bis kirschengroßen Metastasenknoten, meist an der Grenze zwischen Rinde und Marksubstanz. In der 2. Phase erfolgt eine allmäßliche Propagation dieser Metastasen bis zur Peripherie der Rinde und es kommt dann zu einer diffusen Verbreitung innerhalb der Meningen, verbunden mit entzündlichen Reizerscheinungen daselbst. In dieser Phase kann es zur Entwicklung des klinischen Bildes der Meningitis Carcinomatose kommen. In der 3. Phase kommt es zur tertiären Invasion der Hirnrückenmarksubstanz in Form von Wucherung der Neubildung entlang der Septen oder der austretenden Nervenfasern in die nervöse Substanz. Es kommt in diesem Stadium auch zu einer meningealen Infiltration an der dorsalen Rückenmarkperipherie, an den Austrittsstellen der hinteren Wurzeln am stärksten ausgesprochen.

Diesen Verlauf konnte *Siefert* an 4 Fällen von Gehirncarcinomatose und auch bei seiner eigenen Beobachtungen von Metastasen des Deciduoma malignum nachweisen. Daß diese Einteilung nicht für alle Fälle zutrifft ergibt sich aus der Tatsache, daß in manchen Fällen die Metastasen der sog. primären Phase in Form einzelner Knotenbildungen trotz genauer Untersuchung bei der Obduktion nicht festzustellen waren. Dies war in den Fällen *Heimann, Knierin, Heide, Curschmann, Scholz* u. a. der Fall. Unser eigener Fall dagegen scheint uns dieser Auffassung von *Siefert* ziemlich gut zu entsprechen, indem alle 3 Phasen autoptisch

wie auch klinisch-anamnestisch hier nachweisbar sind. Der ersten Phase scheinen die innerhalb der Gehirnsubstanz gefundenen Carcinomherde zu entsprechen. Die erste Manifestation der Erkrankung drückte sich klinisch durch eine akut auftretende meningeitische Reizung auf, das nur kurze Zeit dauerte und ausgesprochene Augenmuskelparesen zur Folge hatte. Und schließlich der 3. Phase entspricht klinisch die allmählich zunehmende Lähmungserscheinung an den beiderseitigen Hirnnerven und das Auftreten von spinalen Erscheinungen in Form einer Areflexie, was autoptisch durch die Invasion der Geschwulstmassen entlang den Austrittsstellen der Hirnnerven und der spinalen Wurzeln zum Ausdruck kam.

Was nun die Art der Ausbreitung der diffusen Metastasen im Bereich der Leptomeningen und der Hirn- und Rückenmarksnerven (nach *Seifert*, Phase 3) betrifft, so gelang es auf Grund experimenteller Untersuchungen und einer Reihe klinischer Beobachtungen der letzten Jahre eine gewisse Gesetzmäßigkeit festzustellen. So wurde zuerst von *Spatz* auf rein experimentellem Wege durch subdurale Injektionen von Trypanblau nachgewiesen, daß die Ausbreitung des Farbstoffes auf dem Liquorwege nach bestimmten Regeln erfolgt. Es zeigte sich nämlich (was auch durch die Kontrolluntersuchungen von *Pette* bestätigt werden konnte), daß die Speicherung des Farbstoffes auch bei wiederholten Injektionen an gewissen Prädilektionsstellen erfolgt, und zwar hauptsächlich an der Basis des Hirnstammes und im Winkel zwischen Groß- und Kleinhirn. Im Bereich des Rückenmarkes sind die dorsalen Partien in der Regel stärker gefärbt als die ventralen.

Nun sehen wir bei der Mehrzahl der Fälle von malignen Tumoren, wo es zu diffusen Metastasenbildungen im Bereich der Leptomeningen kommt, einen ähnlichen Verteilungstypus.

Es scheint auch hier bei der Aussaat und weiteren Verbreitung von Geschwulstzellen in den Subarachnoidealraum die gleichen Momente eine Rolle zu spielen, wie sie bei den experimentellen Untersuchungen von *Spatz* nachgewiesen werden konnten. Es sollen dabei (nach *Spatz*) hauptsächlich mechanische Momente von Bedeutung sein.

Aber auch von anderen Gesichtspunkten aus gesehen, gerade in bezug auf die Verteilung der Metastasen im Bereich der Leptomeningen, verdient unser Fall hier hervorgehoben zu werden, da er in der viel umstrittenen Frage der Liquorströmung und seiner Abflußwege in Analogie mit einer Reihe anderer bekanntgewordener Beobachtungen der letzten Zeit Aufschlüsse zu geben vermag.

Es wurde zuerst von *Kono*, später von *F. Danisch* und *Nadelmann* darauf hingewiesen, daß die Ansammlung von Geschwulstmassen, hauptsächlich im Bereich der Subarachnoidealscheiden der Hirn- und Rückenmarksnerven mit der Liquorströmung innerhalb des Zentralnervensystems in Zusammenhang zu bringen wäre. In dem von *Kono*

publizierten Fälle handelt es sich um ein primäres Plexuscarcinom mit zahlreichen Implantationsmetastasen im Subarachnoidealraum der Hirnbasis in die Scheiden der Hirn- und Rückenmarksnerven. Da auf Grund einer Reihe von Arbeiten bekannt ist, daß ein Teil des Liquors über die Subarachnoidealscheiden der Hirnnerven in das Lymphgefäßsystem der Nerven abfließt, glaubt *Kono*, die Erklärung der Lokalisation der Implantationsmetastasen durch den Liquorabfluß gefunden zu haben. Dieser Verteilungstypus der Metastasen in den Subarachnoidealraum sollen nach *Kono* einen wichtigen Beitrag zur Frage der Liquorströmung liefern.

Noch viel überzeugender in dieser Hinsicht scheint uns der in letzter Zeit beschriebene Fall von *F. Danisch* und *E. Nadelmann* zu sein. Es handelt sich hier um einen $3\frac{1}{2}$ jährigen Knaben, bei dem es zur Ausbildung von zahlreichen Metastasen im Bereich fast aller basalen Hirnnerven, ausgehend von einem primären malignen Thymustumor kam. Auch hier traten in Analogie zu unserem Fall innerhalb weniger Wochen schwere Lähmungserscheinungen der meisten basalen Hirnnerven auf. Die histologische Untersuchung ergab im Bereich der basalen Hirnnerven kolbige Verdickungen und Aufreibungen. Auch an zahlreichen spinalen Wurzeln fanden sich ausgedehnte Geschwulstinfiltate. Bei der Lumbalpunktion wurden Geschwulstzellen in großer Menge (2450 pro Kubikmillimeter) nachgewiesen. Wie oben erwähnt, fanden sich auch in unserem Falle bei der Obduktion ausgedehnte knotige Verdickungen und dichte Geschwulstinfiltate um die Scheiden der basalen Hirnnerven. Denselben Verteilungstypus der diffusen Metastasenbildungen zeigen auch die in letzter Zeit beschriebenen Fälle von *Berblinger*, *Bielschowsky* und *Unger, Grund*.

Nun könnte man in Analogie zu den hier aus der Literatur zuletzt angeführten Beobachtungen auch in unserem Falle die Lokalisation der Metastasen im Subarachnoidealraum entlang der Hirn- und Rückenmarksnerven am besten mit der Frage der Liquorströmung und seiner Abflußwege in Zusammenhang bringen. Man könnte sich vorstellen, daß von einer Metastase aus, die wahrscheinlich auf dem Blutwege im Bereich des Zentralnervensystems zur Entwicklung kam, durch Durchbruch in den Subarachnoidealraum es zur Ausschwemmung von Geschwulstzellen in den Liquor kommt (dafür sprechen die *in vivo* nachweisbaren Tumorzellen im Bereich der Punktionsflüssigkeit). Nun erfolgt dann die weitere Metastasierung im Zentralnervensystem auf dem Liquorwege, indem die hier suspendierten Geschwulstzellen seinen physiologischen Abflußwegen folgen. Die reichliche Ansammlung von Geschwulstmassen entlang den basalen Hirnnerven im Bereich des Subarachnoidealraums wird wohl damit zu erklären sein, daß hier an den Durchtrittsstellen der Nerven durch die Dura mater eine physiologische Enge der abführenden Lymphwege bestehen muß, wodurch es zu einer Liquor-

stauung und knotigen Auftreibung der Nervenscheiden oberhalb dieser Stellen durch Ansammlung von Geschwulstzellen kommt. Von diesem Gesichtspunkte aus gesehen, erscheint uns dank der experimentellen Arbeiten und klinischen Beobachtungen der letzten Jahre auch die Symptomatologie der diffusen Metastasenbildungen mit dem frühzeitigen Auftreten von Lähmungserscheinungen der basalen Hirnnerven und der so häufig nachweisbaren Areflexie viel mehr verständlich als zuvor.

Zur Ergänzung der Besprechung des klinischen Bildes der diffusen Carcinomatose müssen wir noch kurz auf die Beobachtungen in der Literatur hinweisen. Der erste wirklich als diffuse Carcinomatose erkannte Fall ist im Jahre 1900 von *Sänger* beschrieben worden. Es handelte sich in demselben um eine 46jährige Frau, bei der nach einer Mamma-Carcinomamputation 1 Jahr später cerebrale Herd- und Allgemeinerscheinungen in Form von Kopfschmerz, Erbrechen, allgemeiner Unruhe, Doppelzehen, doppelseitiger Taubheit, doppelseitiger Facialis- und Abducenslähmung, Unsicherheit beim Gehen auftraten. Die Sektion des Falles ergab nur einen mikroskopischen Befund in Form einer dichten Anhäufung von Carcinomzellen an der Pia der Hirnkonvexität und an den Austrittstellen des Abducens, Facialis, Acusticus und Glossopharyngeus. Seitdem wurden Fälle von *Lilienfeld* und *Bender*, *Siefert*, *Saxer*, *Scholz*, *Rehn*, *Heider* und *Curschmann*, *Löhe*, *Marchand* und *Knierim*, *Heymann*, *Stadelmann*, *Schwarz* und *Bertel*, *Lissauer*, *Heinemann*, *Pachantski*, *Moas* und *Mayer* beschrieben. In der letzten Zeit wurden Fälle von diffuser Carcinomatose von *Biliki*, *Bertram*, *Aronson*, *Pette*, *Allsberg* und *Wüllenweber* mitgeteilt.

Das Krankheitsbild der diffusen Carcinomatosen bietet trotz zahlreicher typischer Symptome einen außerordentlich verschiedenartigen Verlauf. Die Dauer des Prozesses kann sich im allgemeinen auf Wochen oder Monate erstrecken. Die kürzeste Zeitspanne beobachtete *Stadelmann*, wonach der Kranke innerhalb von 5 Tagen ad exitum kam. Dagegen zeigte unser Fall im Vergleich mit den anderen der Literatur einen ziemlich protrahierten Verlauf. So dauerten die Erscheinungen insgesamt etwa 7 Monate. Ein ähnlich chronischer Verlauf wurde nur in einem Fall von *Heide* und *Curschmann* beschrieben. Sonst aber steht die Verlaufsduer der Fälle im allgemeinen meist in der Mitte zwischen den hier erwähnten beiden Extremen.

Es wäre hier noch auf die Frage einzugehen, ob es in jedem einzelnen Falle von Carcinombildung im Organismus zur Entwicklung des Krankheitsbildes der diffusen Carcinomatose kommen kann, oder ob dafür vielleicht nur Primärcarcinome von bestimmter Lokalisation besonders disponiert sind. Dazu ist zu sagen, daß in den meisten Fällen der Literatur der Primärtumor bei diffuser Carcinomatose im Bronchus bzw. Lunge lokalisiert war. Auch in unserem Falle handelt es sich

um ein primäres Bronchuscarcinom. Außer dieser Art von Carcinomen scheinen noch besonders oft die Carcinome des Verdauungstraktes in die Meningen zu metastasieren. So sind nach *Pette* von den 28 bisher beschriebenen Fällen der Literatur 12 von einem Magen- bzw. Darmcarcinom ausgegangen. Diese Tatsache legt die Vermutung nahe, daß der Sitz des Primärtumors bei der Entstehung der diffusen Carcinomatose doch irgendwie ausschlaggebend sein könnte. Welcher Art die näheren Zusammenhänge hier sein könnten, läßt sich vorläufig noch nicht entscheiden.

Das klinische Bild der diffusen Carcinomatose bietet trotz der großen Schwankungen des Verlaufes eine Reihe charakteristischer Momente, auf die wir hier noch kurz hinweisen möchten. *Siefert* faßte die Symptome folgendermaßen zusammen: „Höheres Lebensalter, rascher körperlicher Verfall, zunehmende Apathie und Denkerschwerung, eigentümliche Sprachstörung, fehlende Stauungspapille, Schmerhaftigkeit und Schwerbeweglichkeit des Nackens, Wurzelsymptome, wie Schmerzen, Blasenstörungen, Paresen am Facialis und an den Extremitäten, Veränderungen des Ganges und der Patellarreflexe.“

Heide und *Curschmann* betonen als charakteristische Momente das Chronische der Erkrankung, die Hirnnervenlähmung mit ihren anfänglichen Remissionen, gleichzeitig mit einem Allgemeinzustand wie bei einem Tumor cerebri ohne stärkere Stauungserscheinungen und das terminale Auftreten der Erscheinungen einer chronischen cerebrospinalen Meningitis.

In der letzten Zeit wurde von *Pette* folgende Symptomatrias für die diffuse Carcinomatose aufgestellt: „Schweres cerebrales Krankheitsbild, meningeale Reizsymptome, sowie Ausfallserscheinungen von seiten der basalen Hirnnerven und spinalen Wurzeln“. Am konstantesten hebt *Pette* hervor eine Areflexie der Cornea und Pupillenstörungen. In einigen Fällen der Literatur (*Moas*, *Mayer* u. a.) beherrschten psychische Störungen das Krankheitsbild. So war im Falle von *Moas* eine akute Psychose mit deliranten Zuständen, *Korsakowschen* Symptomen u. a. mehr, beim Fehlen sonstiger neurologischer Erscheinungen. Ein ähnliches Bild bot der Fall von *Mayer*, wo auch psychische Störungen im Vordergrund standen. *Siefert* und *Knierim* beobachteten in ihren Fällen Zustandsbilder, welche zum Teil an progressive Paralyse, Dementia praecox, Hysterie und Neurasthenie erinnerten. Besonders betont die Häufigkeit von psychischen Störungen bei der diffusen Hirncarcinomatose *Redlich* und führt dieselben zum Teil auf eine Drucksteigerung, zum Teil auf toxische Schädigungen zurück. In den meisten Fällen jedoch nehmen aber neurologische Symptome eine vorherrschende Stellung ein, wie es auch bei unserem Patienten der Fall war. Es ist selbstverständlich, daß von allen hier erwähnten Symptomen nur eine gewisse Zahl in jedem einzelnen Fall

vorhanden war, was absolut nicht gegen den diagnostischen Wert eines bestimmten klinischen Symptomes sprechen muß.

Aus der Übersicht der in der Literatur beschriebenen Fälle wie auch auf Grund der mitgeteilten Beobachtung ergibt sich, daß es sich trotz der Buntheit der klinischen Erscheinungen meist um recht charakteristische Krankheitsbilder handelt und daß bei genauer Beachtung der erörterten Symptomatologie die richtige Diagnose schon *in vivo* gestellt werden kann. Allerdings kann in therapeutischer Hinsicht vorläufig mit der richtigen Diagnosestellung nicht viel gewonnen werden, da die Therapie nicht nur bei dieser Krankheitsform, sondern bei den Metastasenbildungen maligner Tumoren überhaupt derzeit noch völlig machtlos erscheint.

Zusammenfassend möchten wir also auf Grund unseres Materials und der Angaben der Literatur folgende Grundsätze aus dem klinischen Bilde der malignen Geschwulstbildungen im zentralen Nervensystem hervorheben:

1. Das klinische Bild bietet oft trotz Vorhandenseins zahlreicher Metastasenbildungen im Gehirn nur wenig oder fast gar keine Tumorscheinungen, was vielleicht mit den Wachstumsbedingungen der malignen Tumoren in Zusammenhang zu bringen wäre.
2. Ebenso wie der Verlauf bald ein stürmischer, kurz dauernder, bald ein chronischer, protrahierter sein kann, sind auch die Symptome des Einzelfalles in der Regel nach Ausprägung und Ausdrucksform des Krankheitsbildes sehr wechselnd, was sich durch Verschiedenheit des Sitzes, der Ausdehnung und Intensität des Krankheitsprozesses erklärt.
3. Der Primärtumor zeigt oft einen ganz symptomlosen Verlauf und wird nicht selten nur durch Zufallsbefunde aufgedeckt.
4. Wichtig für die Erkennung der diffusen Carcinomatose, besonders in solchen Fällen, wo der Primärtumor einen latenten Verlauf bietet, ist einerseits das Ergebnis der Lumbalpunktion mit dem Befund von Geschwulstzellen, andererseits aber die Beachtung folgender charakteristischer klinischer Erscheinungen: Das langsame progrediente Auftreten von beiderseitigen Hirnnervenlähmungen bei Fehlen sonstiger für den Hirntumor charakteristischer Allgemeinsymptome, verbunden mit einer Reihe spinaler Erscheinungen wie Areflexie, Blasenstörungen, Sensibilitätsstörungen usw., legt den Verdacht nahe, daß es sich um diffuse Metastasen einer malignen Geschwulstform in den Hirn-Rückenmarkshäuten handelt. Bei Beachtung dieser diagnostischen Momente wird sich auch ein klinisch latent verlaufender Primärtumor, namentlich bei wiederholten Untersuchungen mit großer Wahrscheinlichkeit feststellen lassen, wobei in erster Linie an ein primäres Bronchus-, bzw. Lungencarcinom oder ein Magen-Darmcarcinom zu denken ist.

Literaturverzeichnis.

Alsborg: Dtsch. med. Wschr. 1923, Nr 66. — *Appelt*: Dtsch. Z. Nervenheilk. 35 (1908). — *Berblinger*: Z. Neur. 95 (1925). — *Bielschowsky u. Unger*: Arch. klin. Chir. 81, 61 (1906). — *Binswanger*: Dtsch. Z. Nervenheilk. 68, 69. — *Buchholz*: Mschr. Psychiatr. 4, 8. — *Curschmann*: Ref. Neur. Zbl. 1907, 172. — *Danisch, F. u. E. Nadelmann*: Virchows Arch. 268 (1928). — *Calvardin u. Varey*: Ref. Zbl. ges. inn. Med. 1904, Nr 18. — *Grund*: Dtsch. Z. Nervenheilk. 31 (1906). — *Hart*: Arch. f. Psychiatr. 47, 739 (1910). — *Heene*: Allg. Z. Psychiatr. 92, 311. — *Heimann*: Inaug.-Diss. Leipzig 1908. — *Heinemann*: Virchows Arch. 205. — *Heyde u. Curschmann*: Ref. Neur. Zbl. 1907. — *Hilpert*: Arch. f. Psychiatr. 77 (1926). — *Knierim*: Beitr. path. Anat. 44. — *Kono*: Frankf. Z. Path. 30 (1927). — *Kufs*: Arch. f. Psychiatr. 48; 78, 663 (1926). — *Lilienfeld u. Benda*: Berl. klin. Wschr. 1901, Nr 27. — *Lissauer*: Dtsch. med. Wschr. 37 (1911). — *Marchand*: Münch. med. Wschr. 1907, Nr 13. — *Mayer*: Dtsch. med. Wschr. 1911, Nr 22. — *Arch. f. Psychiatr.* 66. — *Moas*: Arch. f. Psychiatr. 51 (1913). — *Offergold*: Z. Geburtsh. 63, 6, 1. — *Overham*: Z. Neur. 98, 755 (1925). — *Pachantoni*: Arch. f. Psychiatr. 49. — *Peter*: Klin. Wschr. 1923. — *Pette*: Dtsch. Z. Neur. 1923. — Dtsch. Z. Nervenheilk. 109 (1929). — *Pötzl*: Z. Psychiatr. 31 (1910). — *Putschar*: Z. Neur. 126, 129. — *Redlich*: Carcinom und Nervensystem. Aschaffenburg, Handbuch für Psychiatrie; Lewandowsky Handbuch der Neurologie. — *Reichardt*: Dtsch. Z. Neur. 28 (1905). — *Rindfleisch*: Dtsch. Z. Neur. 1904. — *Sänger*: Neur. Zbl. 1901, 1086. — *Scholz*: Wien. klin. Wschr. 1905, 47. — *Schwarz u. Bertels*: Dtsch. Z. Nervenheilk. 42. — *Sicard*: Neur. Zbl. 1909, 8092. — *Siefert*: Arch. f. Psychiatr. 36, 720 (1903). — Münch. med. Wschr. 1902, Nr 20. — *Spatz*: Allg. Z. Psychiatr. 80, 285. — *Stadelmann*: Berl. klin. Wschr. 1908, 51. — *Wexberg*: Z. Neur. 71. — *Zolotova*: Arch. f. Psychiatr. 94, 399.