

(Aus der histopathologischen [Prof. *Hallervorden*] und der anatomischen Abteilung [Prof. *Spatz*] des Kaiser Wilhelm-Instituts für Hirnforschung Berlin-Buch.)

## Zur Frage „Blastom“ — „Encephalitis“<sup>1</sup>.

Von  
**M. Schöpe.**

Mit 17 Textabbildungen.

(Eingegangen am 3. Februar 1939.)

Vorliegende Arbeit versucht eine histologische Analyse und Einreihung zweier Fälle, die einen eigenartigen und seltenen Befund im Gehirn zeigen. Der erste Fall Popf., der in der Münchener Psychiatrischen und Nervenlinik zur Beobachtung kam, bot zunächst den Klinikern bei der Erkennung der Art und des Sitzes des krankhaften Geschehens die größten Schwierigkeiten. Die Gehirnsektion ließ bei makroskopischer Betrachtung keine Hirnschwellung und keinen Hirntumor, woran klinisch gedacht worden war, sondern eine Atrophie des Gehirns und einen Hydrocephalus internus erkennen. Die mikroskopische Untersuchung ergab einen unbekannten Prozeß von ziemlich diffuser Ausbreitung, der zuerst für eine eigenartige Encephalitis der grauen und weißen Substanz mit besonderer Beteiligung der Rinde gehalten wurde. Bei wiederholter Betrachtung der Präparate tauchte der Gedanke auf, daß ein multizentrisches Blastom vorliegen könne. Zwischen diesen beiden Möglichkeiten haben wir lange geschwankt. Die zahlreichen Sachkenner, denen die Präparate vorgelegt wurden, sprachen sich zum Teil für selbständige Encephalitis mit starker proliferativer Komponente, zum Teil für Blastom mit ungewöhnlich starker symptomatischer Entzündung aus. Alle Befragten erklärten weiterhin, daß ihnen der Prozeß unbekannt sei. Bei diesem Stande der Dinge fanden wir einen zweiten Fall, der unsere Untersuchung in eine andere Richtung wies. Dieser zweite Fall hat neben den gleichen diffusen Veränderungen, wie sie beim ersten Fall vorkommen, noch einen richtigen umschriebenen Tumor.

*Fall 1*, Popf., Nr. 3843. *Krankengeschichte* (erhalten von der Ehefrau) (Dr. *Bannwarth*; Krankengeschichts-Nr. München 740/33). Der 46 Jahre alte Patient, Landwirt von Beruf, befand sich vom 27. 6. bis 24. 7. 33 in der Psychiatrischen und Nervenlinik in München in stationärer Behandlung. Von Geistes- oder Nervenkrankheiten in der Familie des Patienten ist nichts bekannt. Bis zu Beginn des Leidens war Patient nie ernstlich krank gewesen. Die jetzige Erkrankung begann ungefähr 1 Jahr vor seiner Krankenhauseinlieferung. Damals war er Bürgermeister in seinem Dorfe. Seinen Angehörigen fiel auf, daß seine Leistungen bei der Verwaltung seines Postens immer schlechter wurden. Bei Abrechnungen und anderen Arbeiten machte er grobe Fehler. Er besaß Einsicht für das Nachlassen seiner

geistigen Fähigkeiten. Kurze Zeit darauf wurde er immer energieloser, saß stumpf und beschäftigungslos herum. Vorübergehend war er reizbar und neigte zu Wutausbrüchen. Weiterhin fiel eine zunehmende Schlafsucht auf. Das Gedächtnis, besonders für nah zurückliegende Ereignisse, ließ immer mehr nach. Neue Eindrücke mochte er nicht mehr zu sammeln. Ab und zu soll er zerfahrene Reden geführt haben. Seine Stimmung war meist stillvergnügter Art. Weiter zeigte sich eine immer gröbere Vernachlässigung seines Äußeren. Sein Benehmen wurde anstößig, er spuckte auch in Gegenwart von Besuchern ins Zimmer. In den letzten 8 Wochen klagte er ab und zu über Kopfschmerzen und Abnahme des Sehvermögens. Zudem bemerkte er, daß einmal das rechte, dann das linke Bein in der Kraft nachließ; nach einigen Tagen sei alles wieder gut gewesen. Kurze Zeit vor Eintritt in die Nervenklinik traten zweimal beim Motorradfahren starke Schwindelanfälle auf, so daß er hinstürzte, ohne sich jedoch ernstlich zu verletzen.

Aufnahmebefund. Guter Kräfte- und Ernährungszustand. Keine Ödeme. Übriger Körperbefund o. B. Keine Temperatur.

Neurologischer Befund. Kopf: Bewegungen frei, nicht klopf- und druckempfindlich. Augen: Bewegungen frei, Pupillen eng, reagieren kaum auf Licht und Konvergenz. Fundus o. B. Gesichtsfeld nicht eingeengt; es besteht kein zentrales Skotom. Ohren: Gemischte Schwerhörigkeit beiderseits. Bei normalem Trommelfell besteht ein feinschlägiger Nystagmus nach links, der sich durch calorische Reize beeinflussen läßt. Übrige Hirnnerven o. B.

Extremitäten. Leichte linksseitige Parese, PSR.: links Spur lebhafter als rechts. Babinski links positiv, rechts angedeutet. Fußklonus links positiv, rechts einige Zuckungen. Oppenheim links positiv. Tonus o. B. Leichte Ataxie beim FNV. links. Beim Gehen fehlt das physiologische Mitpendeln des linken Armes. *Rombergscher Versuch*: fällt konstant nach hinten. Sensibilität o. B. Geruch, Geschmack links etwas schlechter als rechts (?).

Psychisch bietet Patient das Bild einer deutlich organischen Demenz. Die Stimmung entspricht einer organisch gefärbten Euphorie. Bei der Untersuchung läßt er lachend unter sich.

14. 7. 33. Nachuntersuchung: Hemiparese links, Pyramidenzeichen links, rechts angedeutet. Patient oft erheblich benommen, drängt gelegentlich nach Hause, ist aber durchaus freundlich und nicht gereizt.

Im Zusammenhang mit den anamnestischen Angaben der Frau bestand zuerst der Verdacht einer progressiven Paralyse. Die Untersuchung des Liquors gab hierfür keinen Anhaltspunkt. Wa.R. im Blut und Liquor vollkommen negativ. Übrige Liquorreaktionen: Zellen 15/3, Gesamteiweiß 50 mg-%, Nonne Spur, Pandy Spur, Zucker 42,6 mg-%, Goldsol und Normomastix ergaben geringe Zacken. Keine sicher verwertbaren Ergebnisse. Es wurde nunmehr als Wahrscheinlichstes angenommen, daß es sich um einen Hirntumor handelte. Nach den ausgeprägten und durchaus im Vordergrund stehenden psychischen Veränderungen wurde an einen Stirnhirntumor gedacht. Zur genauen Lokalisation des Tumors wurde eine suboccipitale Encephalographie vorgenommen. Hierbei fand sich ein hochgradiger Hydrocephalus internus. Rechter wie linker Seitenventrikel zeigten sich in allen Partien erweitert. Bei wiederholter genauer Betrachtung der Röntgenbilder schien eine leichte Verdrängung des Ventrikelsystems nach links vorzuliegen. Der rechte Ventrikel schien etwas schmaler als der linke zu sein, der Boden des rechten Ventrikels stand etwas höher als der linke. Ungefähr 6 Tage nach der Encephalographie verschlechterte sich der Zustand des Patienten. Die anfangs nur geringe linksseitige Parese ging in eine schwere Lähmung des linken Armes und Beines über. Auch das rechte Bein wurde deutlich paretisch. Beim Aufsetzen geriet der Patient in ein schweres, offenbar cerebellar bedingtes Rumpfschwanken. Er klagte jetzt über immer stärker werdende Kopfschmerzen in der Schläfen-Hinterhauptsgegend rechts.

Am 3. 8. stellte der Augenarzt eine Papillenschwellung (Neuritis) auf dem rechten Auge fest. Die rechte Pupille war deutlich weiter als die linke. Beide reagierten nur schlecht auf Licht und Konvergenz.

Patient wurde von den Angehörigen nach Hause genommen und starb bald darauf.

Klinische Epikrise. Eine genaue diagnostische Klärung des schweren organischen Hirnleidens war nicht möglich. Eine luische Erkrankung konnte mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Ein reiner Hydrocephalus internus konnte weder die psychischen noch die neurologischen Symptome erklären. Für einen Hydrocephalus auf entzündlicher Basis fand sich auch in der Anamnese nicht der geringste Anhaltspunkt. Das Wahrscheinlichste blieb, daß es sich um einen Tumor cerebri handelte. Der Sitz des angenommenen Tumors war nicht sicher. Die ausgezeichnete Füllung der erweiterten Vorderhörner machte das Vorhandensein eines Stirnhirntumors unwahrscheinlich. Am ehesten konnte es sich um einen Tumor des rechten Schläfenhirns handeln. Hierzu paßte sowohl die schwere Lähmung der linken Extremitäten wie die leichte Parese des rechten Beines (Druck auf den Hirschenkel). Auch die dauernden Klagen über erhebliche Kopfschmerzen in der rechten Schläfenhinterhauptsgegend schienen in dieser Richtung zu sprechen. Weiterhin zeigte Patient während seines Aufenthaltes in der Klinik vorübergehend eine extreme Mydriasis auf dem rechten Auge. Auch dieses wird als Symptom nicht selten bei Schläfenlappentumoren gefunden. Es wurde ein verhältnismäßig oberflächlicher Sitz im Schläfenhirn angenommen, da sich das rechte Unterhorn bei der Encephalographie gut gefüllt hatte.

*Sektionsbericht.* Die Sektion (Prof. Spatz), die auf dem Lande unter schwierigen Verhältnissen stattfand, mußte sich auf die Schädelhöhle beschränken. Die Herausnahme des Rückenmarks und die übrige Körpersektion waren verweigert worden. Sehr harter Schädelknochen. Dura o. B. Die weichen Häute sind zart und durchsichtig. Die Windungen sind ein wenig abgeplattet; die Gehirnmasse quillt beim Einschneiden der Dura ein wenig vor. Die basalen Gefäße sind zart. An der Oberfläche des Gehirns ist nichts Krankhaftes zu erkennen. Auch beim Betasten ist nichts zu fühlen. Zerlegung des Gehirns in frontale Scheiben: *Die Seitenventrikel sind besonders im Gebiete der Vorderhörner stark erweitert.* Das Ependym ist verdickt und stellenweise granuliert. Der dritte Ventrikel ist nicht erweitert. Das Ependym ist aber auch nicht verdickt. Der Aquädukt ist eng. Der vierte Ventrikel ist normal weit, zeigt leichte Granulierung seiner Wände. Der Plexus der Seitenventrikel ist von durchaus normaler Beschaffenheit, rechts eine kleine Cyste. Der Thalamus ragt rechts vielleicht ein wenig stärker in den Ventrikel vor, sonst finden sich keine größeren Veränderungen. *Insbesondere liegt kein Tumor und keine Hirnswellung vor.* Nur der Hinterhauptslappen links zeigt eine Verbreiterung des Querschnittes. Das Mark ist an verschiedenen Stellen etwas verfärbt. Am deutlichsten ist eine solche im Gebiet des Occipitallappens rechts und in oberen und unteren Teilen des Schläfenlappens links. Hier fällt besonders ein Unterschied des tieferen Markes gegenüber den mehr weiß erscheinenden Fibræ arcuatae auf. Auch die Zentren sind vielfach wie verwaschen.

*Histologischer Befund.* Im Gegensatz zu dem verhältnismäßig geringen makroskopischen Befund ergibt die mikroskopische Untersuchung ausgedehnte, sehr schwere Veränderungen (Abb. 1). Ein diffuser Prozeß hat wahllos Rinde, Mark und innere Kapsel ergriffen. Fleckenförmige Herde, die aus einer gewaltigen Zellansammlung bestehen, nehmen bald die Kuppe, bald das Tal einer Windung ein oder breiten sich über einen größeren Rindenbezirk aus. Sie können nur auf das Rindengrau beschränkt und ziemlich scharf begrenzt sein. Oft jedoch bilden die Rindenveränderungen mit Zellansammlungen im Mark große zusammenhängende Herde. Im Hemisphärenmark sieht man kleinere und größere Zellhaufen, die meistens perivascular gelagert sind. Überall ist die Tendenz zur Verschmelzung

kleinster Flecken zu größeren zusammenhängenden Herden zu bemerken. Trotz der enormen Zellvermehrung ist eine deutliche Atrophie des Querschnittes, eine Verkleinerung des Nucleus caudatus und eine erhebliche Erweiterung des Seitenventrikels vorhanden. Auch auf den nächsten Übersichtsbildern, die Querschnitte aus dem Occipitallappen rechts (Abb. 2) und den Stammganglien (Abb. 3) dar-

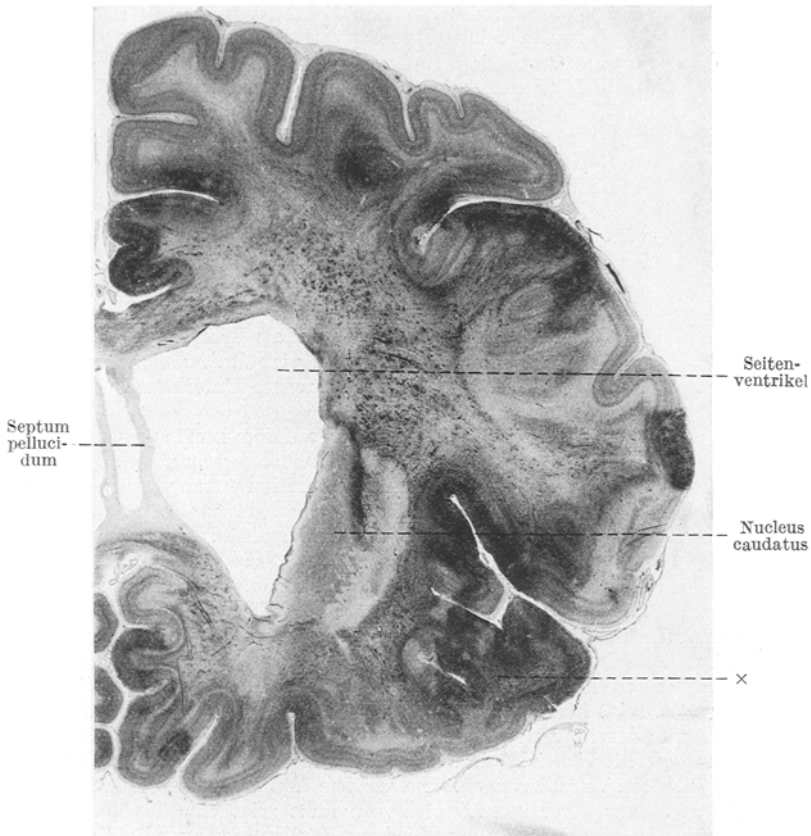


Abb. 1. Fall Popf. 3843. Frontalschnitt durch den verkleinerten Kopf des Caudatum. Diffuse Zellvermehrung. Bei x durch Verschmelzung entstandener großer Herd. Nissl-Färbung. Vergrößerung 1,5.

stellen, tritt das multilokuläre (×× Abb. 3) und unsystematische Befallensein der verschiedensten Teile der grauen und weißen Substanz deutlich hervor.

Einen überraschenden Eindruck macht auch ein Frontalschnitt auf der Grenze zwischen Mittelhirn und Brücke im Gegensatz zum ungefärbten Schnitt, der keine Veränderungen erkennen ließ (Abb. 4). Brückenfuß, in geringerem Maße aber auch die Haube und die hinteren Zwielhügel sind übersät mit Herden. Im Brückenfuß liegen die pathologischen Zellen besonders um die quergetroffenen Bündel der langen Faserbahnen und in den Striae pontis. Das Wachstum geschieht hier perifaszikulär.

Die gleichen Veränderungen wie in der Brücke finden sich auch in der Medulla oblongata und im obersten Halsmark, soweit wir es untersuchen konnten. Vom

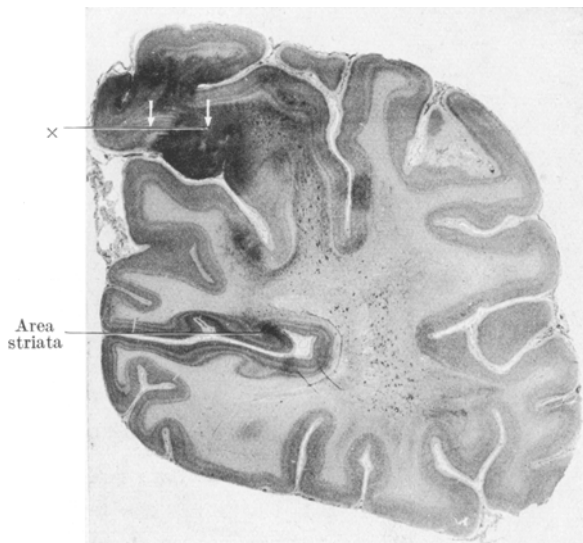


Abb. 2. Fall Popf. 3843. Frontalschnitt durch den Occipitallappen rechts. Bei x diffuse Zellvermehrung bei erhaltener Konfiguration der Windung. Nissl-Färbung. Vergrößerung 1,5.

Kleinhirn ist das Mark von Herden durchsetzt, während die Rinde und der Nucleus dentatus frei geblieben sind.

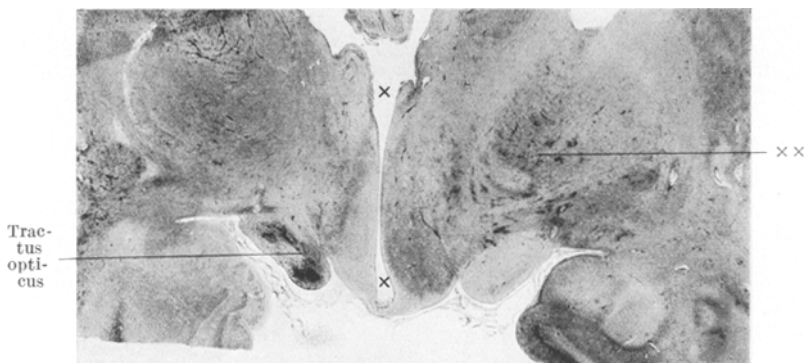


Abb. 3. Fall Popf. 3843. Frontalschnitt durch die Stammganglien. Zerstreute, fleckförmige, nicht symmetrische Herde. x III. Ventrikel. xx multilokuläre Herde. Nissl-Färbung. Vergrößerung 2,0.

Wir können *zusammenfassend* über die Ausbreitung des Prozesses sagen: Die Veränderungen erstrecken sich in gleichartiger, fleckförmiger Anordnung von den Frontalpolen durch beide Hemisphären, den Hirnstamm, Brücke, Medulla oblongata, Kleinhirnmarm bis ins oberste

Halsmark (das weitere Rückenmark konnte nicht untersucht werden). Ein Herd, der als Ausgangspunkt des Prozesses angesehen werden könnte, ist nicht vorhanden. Die Ausbreitung ist nicht an ein bestimmtes System gebunden. Rinde und Mark sind gleichmäßig betroffen. Eine deutliche Beziehung zu Gefäßen wird an vielen Stellen offenbar, es werden jedoch keine besonderen Gefäßbezirke bevorzugt oder ausschließlich befallen. Trotz einer enormen Zellanhäufung ist überall die äußere Konfiguration der Windungen gewahrt, und mit Ausnahme des Occipital-

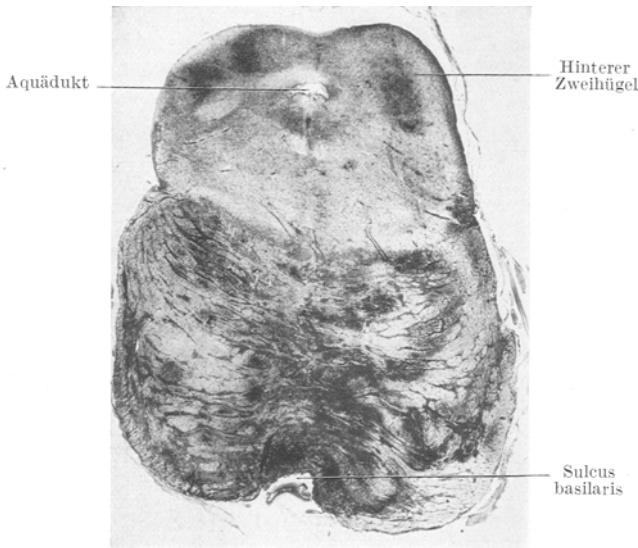


Abb. 4. Fall Popf. 3843. Frontalschnitt auf der Grenze zwischen Mittelhirn und Brücke. Diffuse Zellvermehrung. Nissl-Färbung. Vergrößerung 4,0.

lappens links, der eine Verbreiterung des Querschnittes zeigt, ist es überall zu einer Atrophie des Gehirns gekommen.

*Art der Veränderungen.* Wir untersuchen zuerst die Rindenveränderungen an einer Stelle, die ein Anfangsstadium des Prozesses zu zeigen scheint. Die normale Architektur ist noch gut zu erkennen. Die Gefäßscheiden sind vollgepropt mit einem entzündlichen Infiltrat, mit Lymphocyten, wenigen Leukocyten und Plasmazellen. Um die Gefäße im Gewebe findet man eine Zellvermehrung, die überwiegend aus gewucherten Gliazellen, vor allem *Hortega*-Glia, besteht, und die man zunächst als entzündliche glöse Reaktion auffassen möchte. Bei näherem Zusehen entdeckt man aber auch andere Elemente unter ihnen, die sich schlecht in den Rahmen einer Encephalitis fügen. Es sind polygonale, epitheloide Zellen mit reichlich Protoplasma und einem blasigen und mäßig chromatinreichen Kern, die sich vielfach zu Rosetten- oder Kleeblattformen ordnen. Dann fallen Zellbänder auf (Abb. 5), die bald mehr spindelförmige, bald mehr polygonale Kerne enthalten. Meist lassen sie keine Zellgrenzen erkennen, so daß man von Symplassen sprechen kann. Diese Zellbänder sind (Abb. 5), offenbar dem Faserverlauf gehorchend, einander parallel und senkrecht zur Rindenoberfläche angeordnet, ein Verhalten,

das in der 1. Schicht nicht mehr vorhanden ist (Abb. 6). Anderseits zeigen die epitheloiden Zellen vielfach eine perivaskuläre Lagerung. Auffallend sind kleinere Arteriolen und präcapillare Gefäße, die von einem einzelligen Kranze dieser Zellen umgeben sind. Öfters meint man eine Ablösung spindliger und epitheloider Zellen von gewucherten Gefäßwandzellen zu beobachten. Die Infiltratzellen sind nicht auf die Gefäßscheiden beschränkt, sondern auch im pathologisch veränderten Gewebe, vermischt mit den oben beschriebenen Elementen, sind in wechselnder Zahl Lymphocyten und auch mit der Oxydasereaktion nachweisbare Leukocyten vorhanden. Kann man die kleinen Herde noch als entzündliche mit ungewöhnlicher

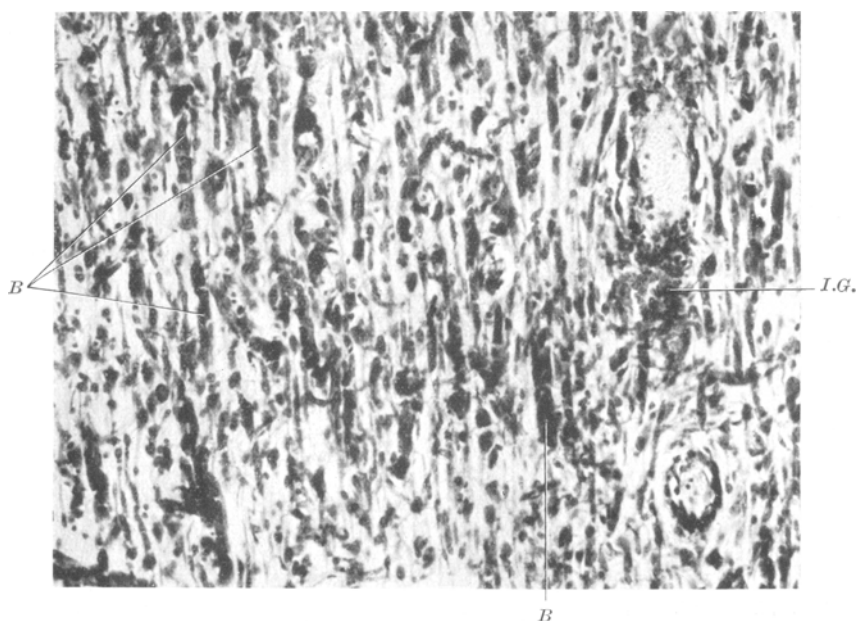


Abb. 5. Fall Popl. 3843. Ausschnitt aus einem Rindenherd. Zeichen eines interfazikulären Wachstums. *I.G.* Infiltrierte Gefäße, *B* Zellbänder. Nissl-Färbung. Vergrößerung 190,0.

proliferativer Komponente ansprechen, so nimmt diese letztere in fortgeschrittenen Stadien des Prozesses ein immer größeres Ausmaß an, während die eigentlichen Entzündungszellen dann zurücktreten.

Nunmehr betrachten wir einen Rindenherd (Abb. 7), der 2 benachbarte Windungen ergriffen hat. Man sieht eine ungeheure, diffuse Zellvermehrung, die an 2 Stellen besonders dicht ist ( $\times \times$ ). Wir wollen diese als Zellnester bezeichnen. Solche findet man vor allem in den obersten Rindenschichten. Sie bestehen vorwiegend aus einem dichtliegenden, fast epithelartigen Verband polygonaler Zellen von ziemlich gleicher Größe, reichlich Zelleib und einem großen, chromatinreichen, runden oder ovalen Kern mit ein oder zwei Kernkörperchen. Weiterhin sieht man große Zellen (Riesenzellen) mit rundem oder wurstförmigem Kern, die doppelt so groß sind wie die epitheloiden Formen. Auch mehrkernige Gebilde kommen vor. Hier sind zahlreiche Mitosen von zumeist typischem Charakter und Reste karyorrhektisch zugrunde gehender Kerne vorhanden. Ganglienzellen trifft man nur mehr vereinzelt. Über die Herkunft dieser epitheloiden Zellen kann hier nichts gesagt werden. Sie imponieren jedenfalls als ortsfremd. Wir finden bei diesem epithelartigen

Zellverband keine so enge Beziehung der Zellen zu den Gefäßen mehr, wie wir sie in den kleinen Herden beobachten. Doch handelt es sich um die gleichen epitheloiden Zellen, wie wir sie oben beschrieben haben. Trotzdem vereinzelt in diesem Zellverbände auch Entzündungszellen zu finden sind, ist doch der Charakter einer Neubildung in solchen Bildern besonders deutlich. Die Monotonie des Zellbildes, der starke Reichtum an Mitosen und die in diesen Zellnestern erreichte Zelldichte und deutlich werdende Zellatypie lassen rein cytologisch kaum mehr an eine reaktive Veränderung denken. Die Deckschicht der Rinde in Abb. 7 zeigt weiterhin eine

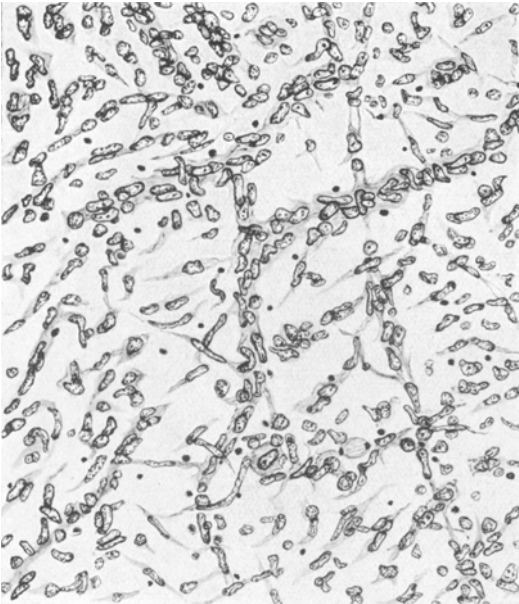


Abb. 6. Fall Popf. 3843. Ausschnitt aus der ersten Rindenschicht. Anordnung spindliger Elemente in Form langer Bänder. Nach einer Zeichnung. Nissl-Färbung. Vergrößerung 600.

starke Anhäufung von Zellen und die Zeichen eines Oberflächenwachstums. Das Bild erinnert am meisten an das eines diffusen Glioms mit interfazikulärem Wachstum zwischen Nervenzellen und Fasern. Trotz der riesigen Zellansammlung ist es aber nicht zu einer Vergrößerung der Windungen gekommen. Wenn das Bild also an ein Blastom denken läßt, so fehlt doch ein Charakteristikum der Neubildung, nämlich die örtliche Vergrößerung, der Tumor. An zwei Stellen hat der Rindenprozeß auf die weichen Häute der die Windungen trennenden Furche übergegriffen, ein Verhalten, das einige Male beobachtet wurde und das nun wieder einem blastomatösen Prozeß, aber keiner Entzündung zukommt. Was nun die weichen Häute überhaupt betrifft, so zeigen sie auf weite Strecken nur eine

lympho- und plasmacytäre Infiltration, also eine gewöhnliche entzündliche Reaktion gegenüber dem krankhaften Geschehen in der benachbarten Rinde.

*Zusammenfassend* kann man über die Art des Prozesses folgendes sagen: Die Rindenherde zeigen ein polymorphes Zellbild. In den kleinen Herden überwiegen die entzündlichen Infiltratzellen; die produktiven Veränderungen könnten sich vielleicht hier noch als reaktive Komponente der Entzündung auffassen lassen. In fortgeschrittenen Stadien des Prozesses aber nehmen eigenartige polygonale und spindlige Elemente immer mehr überhand und verwischen die Grundstruktur. Es besteht dann vielfach das Bild eines infiltrierenden Wachstums. Die Herde gewinnen auch infolge einer immer stärker werdenden Zellatypie das Aussehen einer Neubildung, eines Blastoms, ohne daß aber Entzündungszellen jemals fehlen. Besonders zu bemerken ist stellenweises Einwuchern von polygonalen und spindligen Zellen in die weichen Häute.



Wir kommen zu den Veränderungen in der *weißen Substanz*. Hier überwiegt im Gegensatz zur Rinde die entzündliche Komponente des Geschehens. Schon in den

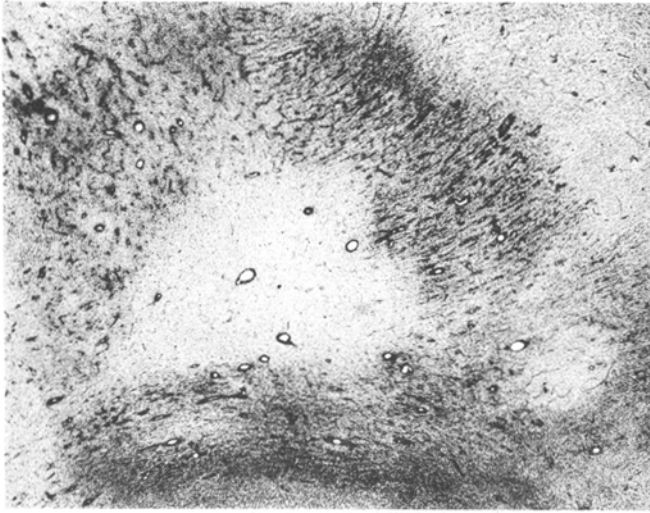


Abb. 8. Fall Popf. 3843. Kranzförmiger Herd aus dem Mark des Temporallobens, Nissl-Färbung. Vergrößerung 19,5.

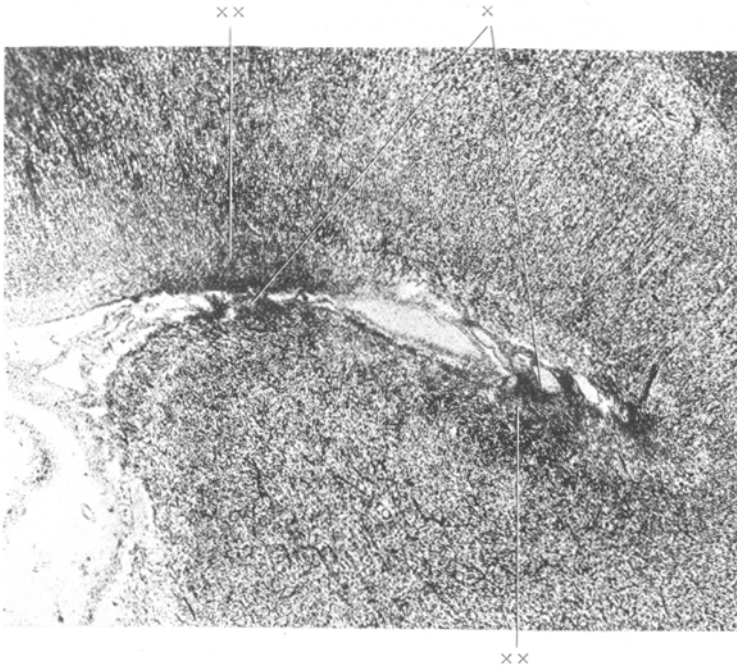


Abb. 7. Fall Popf. 3843. Rindenherde benachbarter Windungen. Bild wie bei einem diffusen Gliom. Bei x Übergreifen des Rindenprozesses auf die weichen Häute. x x Zellnester. Nissl-Färbung. Vergrößerung 19,5.

Abb. 1 und 2 haben wir die zahlreichen perivaskulären Infiltrate im Mark hervorgehoben. Wir beschreiben zunächst einen eigenartigen Herd, der für die Auffassung des Prozesses als Entzündung zu sprechen scheint (Abb. 8). Es handelt sich um

einen kranzförmigen Herd im Mark. Sein Zentrum erweist sich mit Ausnahme einiger infiltrierter Gefäße als wenig verändert, stellt jedenfalls keinen nekrotischen Bezirk dar. Der Kranz besteht aus zahlreichen längs- und quergetroffenen Gefäßen, die dichte Zellmäntel haben. Der Herd erinnert besonders in seiner Wallbildung sehr an Bilder, wie man sie bei der frischen multiplen Sklerose bzw. der Encephalomyelitis disseminata sieht. Im *Holzer*-Präparat zeigt jedoch weder das Zentrum des Herdes, das man als den ältesten Teil des Prozesses ansehen müßte, noch der wallartige Proliferationsrand eine Gliafaserwucherung. Derartige Herde wurden noch einige Male im Temporallappen links, sonst an keiner Stelle des Gehirns gefunden. Gefäßquerschnitte aus diesem Herde bei stärkerer Vergrößerung zeigen die Gefäßscheiden mit einem entzündlichen Infiltrat vollgepropt, das ebenso wie in der Rinde zusammengesetzt ist. Daneben findet man aber auch innerhalb der Gefäßscheiden noch Elemente, die den epitheloiden Zellen der Rindenveränderungen so gleichen, daß man sie nicht von ihnen unterscheiden kann. Weiterhin kommt es im Mark zur Bildung von Gewebsinfiltraten. Eosinophile granulierten Leukocyten aber sind weder in den Gewebsinfiltraten der Rinde noch des Markes vorhanden. Dagegen findet man Zellen, deren Plasma sich im HE.-Präparat diffus rot anfärbt. Auch in den Gewebsinfiltraten trifft man die obengenannten epitheloiden Zellen mit allen Übergängen zu spindligen Elementen, die zu Zellgruppen und zu Symplassen vereinigt sind. Zellbänder wie in der Rinde dagegen fehlen, in mäßiger Zahl sieht man auch Riesenzellen. Überall sind zahlreiche Mitosen und karyorrhektische Kernfiguren vorhanden. Die Glia ist in gleicher Weise wie in der Rinde in lebhafter Wucherung. Zahlreich findet man plasmatische Makroglia, ab und zu gemästete Formen und faserbildende Astrocyten. Vor allem aber ist die *Hortega*-Glia für die weiße Substanz in noch ungewöhnlicherem Maße vermehrt und zeigt oft eine ausgesprochene perivaskuläre Lagerung. Vielfach glaubt man, Übergänge von progressiv veränderten *Hortega*-schen Gliazellen, also typischen Stäbchenzellen zu den oft erwähnten geschwänzten Zellen zu sehen. Im *Hortega*-Präparat erweist sich aber wie in der Rinde nur ein Teil der stäbchenartigen Zellen als *Hortega*-Zellen.

*Zusammenfassung.* Im Mark besteht grundsätzlich das gleiche Bild wie in der Rinde. Auch hier liegt ein Nebeneinander von entzündlichen und blastomartigen Veränderungen vor. Nur spielen blastomartige, in Zellnestern angeordnete Elemente eine geringere Rolle als in der Rinde. Das in der Rinde mehrfach erwähnte interfazikuläre Wachstum ist im Mark besonders eindrucksvoll entlang der langen Faserbahnen, wie z. B. der inneren Kapsel, zu verfolgen. Hier sieht man, wie sich der Prozeß in seiner Wachstumsweise an vorhandene Strukturen anpaßt.

An der inneren Oberfläche des Gehirns, am Ependym, finden wir wieder die Zeichen der Entzündung, nämlich unspezifische Ependymgranulationen, das sind Knötchen, an deren Kuppen der Ependymbelag fehlt und die aus vorwiegend faserbildender Glia aufgebaut sind. Diese Granulationen sitzen zumeist auf unveränderter subependymärer Schicht. An anderen Stellen dagegen ist der pathologische Prozeß aus der Tiefe bis an das Ependym gelangt. Dieses ist durchbrochen und zerstört worden, und nun ragt eine beetartige Erhebung, die aus den beschriebenen polymorphen Zellen besteht, in den Ventrikel vor. Dieser Vorgang ist dem infiltrativen Einwachsen in die weichen Häute vergleichbar.

Nunmehr seien noch eigenartige *Makrophagen* beschrieben, die sich innerhalb der Gefäßscheiden vorfinden (Abb. 9). Im Gewebe außerhalb

der Gefäße sind sie niemals angetroffen worden. Es sind große, gut voneinander abgesonderte, manchmal mit einer deutlichen Membran versehene, bald mehr runde, bald mehr eckige Riesenzellen, die mit Kernen und Kernresten vollgepropft sind. Ab und zu ist ein größerer Kern vorhanden, der als Eigenkern der Zelle erscheint. Gelegentlich enthalten diese Zellen auch Vakuolen. Diese Riesenzellen sehen wie Freßzellen aus, die andere Zellen in größerer oder geringerer Zahl phagocytiert haben. Fett und Pigment wird in diesen Zellen nicht gefunden.

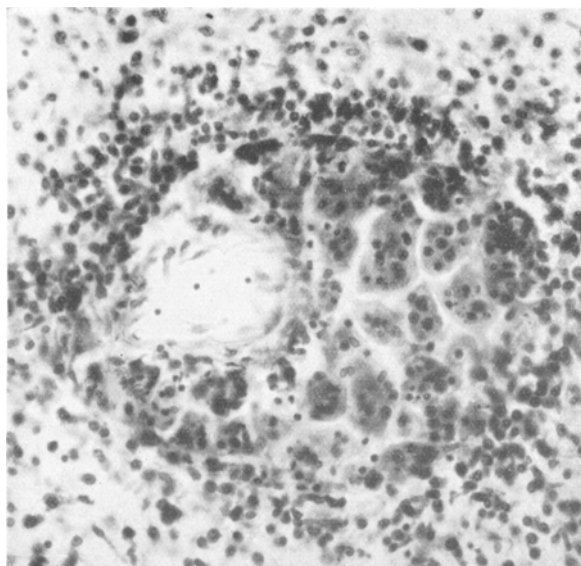


Abb. 9. Fall Popf. 3843. Gefäßquerschnitt aus dem Temporalhirn links. In der Gefäßscheide zahlreiche Riesenzellen mit phagocytierten Einschlüssen. Nissl-Färbung. Vergrößerung 1,2.

Es dürfte sich um Abkömmlinge von Gefäßwandzellen und nicht aus dem Blut ausgewanderte Elemente handeln. Diese Riesenzellen als Parasiten zu deuten und in ihnen das auslösende Agens des krankhaften Geschehens zu sehen, ist nicht möglich. Ebenso konnten auch die Einschlüsse nicht als Erreger irgendwelcher Art, etwa *Torula*, identifiziert werden, vielmehr sehen die Einschlüsse am meisten Lymphocyten ähnlich. Diese eigenartigen Riesenzellen entsprechen nicht den von *Creutzfeldt* bei der multiplen Sklerose beschriebenen Elementen. Wir halten sie für den Prozeß charakteristisch, konnten wir sie doch in den Gefäßscheiden der Herde des Frontallappens bis in die Medulla oblongata in wechselnder Zahl immer wieder finden. Erreger wurden mit Ausnahme von Fäulnisbakterien nicht beobachtet.

Obwohl die Atrophie zur Annahme zwingt, daß reichlich Parenchym, Nervenzellen und Fasern zugrunde gegangen sind, und obwohl wir nach

dem klinischen Verlaufe eine rasche Entwicklung des Krankheitsgeschehens annehmen müssen, ist überraschenderweise im Sudanpräparat kein Fett zu finden. Es wurden aus den verschiedensten Stellen Krankheitsherde untersucht, und *immer war das Ergebnis der Fettfärbung ein negatives*. Der Lipoidgehalt in den Ganglienzellen entspricht dem eines normalengleichaltrigen Individuums.



Hinterhorn

Abb. 10. Fall Popf. 3843. Frontalschnitt durch den Hinterhauptslappen rechts. Verbreiterung des Querschnittes. Diffuse, nicht fleckförmige Entmarkung.

Markscheidenfärbung nach Kulschitzki-Paal.  
Vergrößerung 1,1.

Im Gegensatz zu der überall vorhandenen Atrophie sehen wir im Hinterhauptslappen links eine Verbreiterung des Querschnitts. Das Markscheidenbild (Abb. 10) zeigt eine diffuse Aufhellung der Markscheiden, aber nirgends ist es zu einer völligen fleckförmigen Entmarkung gekommen. Ein Verschontbleiben der U-Fasern ist nicht festzustellen; nirgends sind irgendwelche Fasersysteme stärker erkrankt.

Das *Holzer*-Präparat (Abb. 11) zeigt eine sehr erhebliche Gliafaservermehrung in der weißen Substanz und in der Deckschicht der Rinde, bald mehr infleckförmiger, bald mehr in zusammenhängender Form. In den mittleren

Schichten der Rinde fehlt eine solche. Im *Bielschowsky*-Präparat findet man überall gutes Erhaltensein der Achsenzyylinder. Fibrillenveränderungen und Drusen fehlen. Die Eisenreaktion ist negativ.

*Pathogenese.* Die Veränderungen bestehen 1. aus den Infiltratzellen, 2. aus reaktiv veränderten Gliazellen, 3. aus eigenartigen, das sind epitheloiden und spindelförmigen Zellen, welche mit allen Übergängen zueinander oft ausgesprochen perivascular angeordnet sind. Bei der Betrachtung dieser Elemente drängte sich uns immer wieder der Gedanke auf, es könnte sich hier um mesodermale Zellen handeln. Wir haben deshalb die Färbung nach *Perdrau* und *van Gieson* angewandt, um an einer Vermehrung der Silberfibrillen und dem Vorkommen von

freien Netzen eine mesodermale Proliferation erkennen zu können. Das Ergebnis war aber ein negatives. Nur die Fibrillennetze der Gefäße waren erweitert und manchmal aufgesplittert. Es fragt sich, ob man nicht trotzdem berechtigt ist, an eine mesodermale Abstammung der eigenartigen Zellen zu denken. Andererseits glaubten wir auch, Übergänge von reaktiv veränderten *Hortegaschen* Gliazellen zu den geschwänzten, fibroblastenähnlichen Elementen zu sehen. Die gewaltige

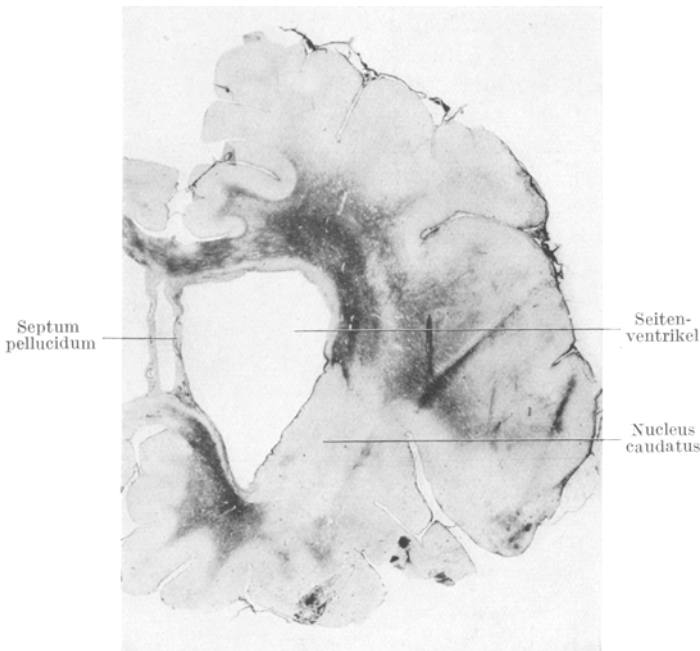


Abb. 11. Fall Popf. 3843. Schnitt durch den verkleinerten Kopf des Caudatum. (Etwas weiter caudal gelegener Schnitt wie Abb. 1.) Starke Gliafaserwucherung im Hemisphärenmark und der Deckschicht der Rinde. *Holzer-Färbung*. Vergrößerung 1,4.

Wucherung der *Hortega*-Glia und ihre Verteilung in den Herden kann nach unserem Eindruck nicht im Sinne einer bloßen Reaktion, wie das wohl für die anderen Gliaformen gilt, gedeutet werden. Die Analyse der einzelnen Zellformen, aus denen das krankhafte Gewebe aufgebaut ist, führt also zu keiner eindeutigen Entscheidung. Es bleibt offen, ob es sich um einen mesodermalen Prozeß, ausgehend vom Gefäßbindegewebe mit sekundärer Reaktion der Glia, oder ob es sich um einen rein gliösen Vorgang handelt. Bei differentialdiagnostischen Erwägungen wird man mit unserem Falle ähnliche Prozesse sowohl mesodermalen wie gliösen Ursprungs heranziehen müssen.

Gehen wir nicht von der Zelle, sondern von der Gesamtheit der Veränderungen aus, so sehen wir ein Neben- und Durcheinander von blastom-

artigen und entzündlichen Erscheinungen. Die Herde, die keinen bestimmten typischen Aufbau haben, bestehen aus einem polymorphen Zellbild, in dem die einzelnen Zelltypen in wechselnder Menge und Verteilung vorhanden sind. Einerseits hat der diffuse und multilokuläre, infiltrierende Prozeß in der Rinde beim Überwiegen der epitheloiden Zellen, vor allem in den Zellnestern, cytologisch ein blastomartiges Aussehen. Dazu gesellen sich weitere Zeichen, die einer Neubildung zukommen: Einbruch des pathologischen Gewebes in die weichen Häute, interfazikuläres und Oberflächenwachstum (*Scherer*) und Vergrößerung des Occipitallappens links (Einbruch des Prozesses in die Blutbahn wurde nicht beobachtet). Auf der anderen Seite herrscht besonders im Mark beim Überwiegen der Lymphocyten der entzündliche Charakter vor. Die Beimengung entzündlicher Infiltratzellen in den gesamten Veränderungen ist so stark, die Entzündungszellen bilden einen derart typischen Bestandteil des pathologischen Gewebes, daß wir es hier nicht bloß mit einer reaktiven, „symptomatischen“ Entzündung (*Spielmeyer*) unseres Erachtens zu tun haben, wie sie sonst bei vielen Neubildungen im Gehirn vorkommen. Die entzündliche und die blastomartige Komponente des Prozesses sind vielmehr als einander gleichgeordnet und gleichwertig zu betrachten. Denn es ist ebenso unmöglich, in der Entzündung das Primäre zu sehen und die anderen blastomartigen Veränderungen nur als proliferative Komponente im Entzündungskomplex aufzufassen. Wir haben also einige Charakteristika, die für Blastom, einige, die für Entzündung sprechen, aber keine dieser sind ausreichend, um für die eine oder andere Diagnose zu entscheiden.

*Differentialdiagnose.* Legt man auf die entzündliche Komponente den Akzent, so kommen differentialdiagnostisch in Frage: Die akute multiple Sklerose, die entzündliche Form der diffusen Sklerose und die Encephalitis disseminata. Für multiple Sklerose könnten Herde, wie z. B. in Abb. 9, durchaus sprechen. Aber während bei der multiplen Sklerose die primäre Schädigung der Markscheiden und die schließlich völlige Entmarkung das Wesentliche sind, an die sich erst sekundär die gliale Ersatzwucherung anschließt, haben wir ja in unserem Falle gar keine richtige völlige fleckförmige Entmarkung. Es fehlen weiterhin die Abbauerscheinungen, die Fettkörnchenzellen.

Die dichte zusammenhängende Gliafaserwucherung im Mark, die sich über einen ganzen Querschnitt erstreckt, läßt an die diffuse Sklerose denken. Dagegen sind aber die gleichen Einwände wie gegen die multiple Sklerose zu machen, das Fehlen einer völligen Entmarkung und von Abbauerscheinungen. Auch das Zellbild ist ein völlig anderes. Nur in den Fällen von diffuser Sklerose mit blastomatösem Einschlag wird ein polymorphes, blastomartiges Zellbild beschrieben, das in mancher Hinsicht an die Rindenherde unseres Falles erinnert. Dagegen treten wieder in diesen Fällen die entzündlichen Erscheinungen zurück.

Schwieriger ist die Abgrenzung gegenüber der Encephalitis disseminata. Nach der herrschenden Meinung handelt es sich bei dieser durchaus noch nicht scharf umrissenen Krankheit um einen primären, nervenfaserzerstörenden, entzündlichen Prozeß, ähnlich wie bei der multiplen Sklerose, während der Abbau und die Reparation erst sekundär erfolgen. Die Wucherung der Glia, insbesondere der *Hortega-Glia*, kann gewaltig sein und über das zur Reparation erforderliche Maß weit hinausgehen (primäre Gliabeteiligung im Sinne *Schaffers*), so daß es immerhin denkbar wäre, daß diese Reaktion einmal ein Ausmaß erreichen könnte, so daß ähnliche Bilder wie bei unserem Falle entstehen. Es bestände also nur ein gradweiser Unterschied zwischen den bisher beobachteten Fällen von Encephalitis disseminata und unserem Falle, wie das verschiedene Sachkenner gemeint haben. Doch weicht das Zellbild bei der Encephalitis disseminata im einzelnen, abgesehen von dem Fehlen von Leukocyten, erheblich von dem in unserem Falle gefundenen ab. Es kommt niemals zu Bildungen von der Art der beschriebenen Zellnester. Auch die zusammenhängende Faserwucherung in unserem Falle paßt nicht in das Bild der Encephalitis disseminata, gegen das auch das Markscheidenpräparat spricht. Als einen grundsätzlichen Unterschied möchten wir das Fehlen von Fett in unserem Falle hervorheben. Will man trotzdem die gesamten Veränderungen in unserem Falle als Encephalitis auffassen, so muß man sagen, daß es sich wegen des eigenartigen Zellbildes um eine Encephalitis bisher unbekannter Art handelt, die eine ungewöhnlich starke proliferative Komponente zeigt, die am ehesten dem Formenkreise der Encephalitis disseminata zuzurechnen wäre. Mit dieser Diagnose ist aber die Charakterisierung unseres Befundes keineswegs erschöpft, die blastomartige Teilkomponente ist dabei kaum berücksichtigt.

Legt man andererseits das Gewicht bei der Wertung der Veränderungen auf die blastomartige Teilkomponente, betrachtet die Entzündung nur als symptomatische Entzündung, so muß man sich zunächst fragen, ob die Herde in unserem Falle Metastasen eines sonst im Körper vorhandenen Primärtumors sein könnten, oder ob es sich um ein autochthones Blastom des Gehirns handelt. Obwohl keine Körpersektion vorgenommen werden konnte, ist doch aus der diffusen Art der Ausbreitung über das ganze Gehirn auszuschließen, daß es sich um Metastasen irgendeines Tumors handeln könnte. Es bleiben also die eigentlichen Hirngeschwülste für die Differentialdiagnose übrig. Wegen des diskontinuierlichen, multilokulären Wachstums der Herde kommen die gewöhnlichen Arten von Blastomen, die von *einem* Keimzentrum ihren Ausgangspunkt nehmen, für unsere Erwägungen nicht in Betracht. Wir müssen uns nach einem multizentrisch wachsenden Blastom umsehen. Wir haben eine Reihe von sogenannten diffusen Gliomen zum Vergleich mit unserem Falle studiert, die differentialdiagnostisch in Betracht kommen könnten. Abgesehen von der Ausbreitungsart, die eine gewisse Ähnlichkeit mit unserem

Fälle zeigt, ist die Zellzusammensetzung durchaus verschieden. Hier besteht keinen Augenblick ein Zweifel an dem Blastomcharakter der Veränderungen. Entzündung spielt keine entscheidende Rolle, das gleiche gilt für die Fälle mit einer sogenannten systematischen Entartung der Glia von *Landau*, *Matzdorf* und *Levy*, *Scheinker* u. a., an die manche Veränderungen unseres Falles schon erinnern. Wir haben oben gesagt, daß wir eine Entstehung der eigenartigen epitheloiden und geschwänzten Zellen der Herde aus Gefäßwandelementen für wahrscheinlich halten. Die oft ausgesprochene perivaskuläre Lagerung der Zellen bietet nur auf den ersten Blick eine Ähnlichkeit mit dem unter der Bezeichnung Peritheliom, perivaskuläres, adventitielles Sarkom beschriebenen Fällen von *Haeger*, *Connor*, *Cushing*, *Bailey*, *Körney*, *Scheinker*, *Fried* u. a. Bei diesen Tumoren ist aber nicht die bloße perivaskuläre Lagerung der Geschwulstelemente, sondern deren Entstehung aus Gefäßwandzellen gemeint. Es ergibt sich also, daß wir unseren eigenartigen Fall nicht einem bekannten pathologisch-anatomischen Krankheitsbilde zuordnen können. Es besteht auf der einen Seite Ähnlichkeit mit der Encephalitis disseminata, auf der anderen Seite mit Tumoren von der Art der perivaskulären Sarkome. Eine weitere Klärung ließ sich nicht erreichen. So traf es sich günstig, daß Prof. *Hallervorden* uns einen von ihm weitgehend untersuchten Fall überließ, der eine überraschende Ähnlichkeit mit dem unsrigen hat und neue Gesichtspunkte für die Deutung der Veränderungen brachte.

*Fall 2<sup>1</sup>.* Rom., Minna, 46 Jahre alt, ledig. *Krankengeschichte.* Patientin soll in der Schule schlecht gelernt haben. Sie war von Kindheit an psychisch auffällig, schwermütig und leicht erregbar. Sie hatte mehrere Nervenzusammenbrüche. Mit 27 Jahren sei ihr bei der Arbeit etwas auf den Kopf gefallen, daß sie wie tot dagelegen sei. Sie habe aber kein Nasenbluten und Erbrechen gehabt, nur langdauernde Kopfschmerzen. Seit einigen Jahren sei das Gedächtnis schlechter geworden. Die Kranke wurde wegen eines Verwirrheitszustandes in das Krankenhaus gebracht und von da wegen ihrer Unruhe der Landesanstalt Görden überwiesen, wo sie vom 20. 3. 33 bis 19. 1. 34 behandelt wurde.

*Befund.* Ernährungszustand genügend. Innere Organe o. B. Schilddrüse etwas vergrößert, Lymphdrüsen außer Inguinaldrüsen nicht fühlbar. *Keine Temperatursteigerung.* Schädel nicht klopf- und druckempfindlich. Hirnnerven o. B. An oberen Extremitäten grobschlägiger Tremor. Patellar- und Achillessehnenreflexe beiderseits sehr lebhaft, Bauchdeckenreflex nicht auslösbar. Sonstiger neurologischer Befund o. B.

Patientin ist geordnet und leidlich orientiert. Schlechte Merkfähigkeit, deutliche Urteilsschwäche, sie äußert allerlei hypochondrische Beschwerden.

Im weiteren Verlaufe der Erkrankung entwickelte sich ein choreiformes Bild. Man dachte an Chorea minor und führte eine Nirvanolkur durch, die aber keinen Erfolg hatte. Der Allgemeinzustand der Kranken verschlechterte sich stetig. Bis ungefähr 4 Wochen vor dem Tode hatte sich ein hoch fieberhaftes Krankheitsbild herausgebildet. Die choreatischen Bewegungen der öfters benannten Patientin hatten nunmehr aufgehört. Die Kranke erlag schließlich einer Kreislaufschwäche.

<sup>1</sup> Der Direktion der Landesanstalt Görden sind wir für Überlassung des Falles zu Dank verpflichtet.



*Sektionsbericht.* Situs der Brusthöhle o. B. Herz: Perikard o. B. Myokard erheblich verdickt, massenhaft von kleinsten Schwielen durchsetzt. Das Endokard zeigt an den Mitralklappen 1 mm vom freien Rande bindegewebige, zum Teil klein-knotige Verdickungssäume, Coronarien sind starr und klaffend: Hypertrophia cordis, abgelauene Myokarditis und Endokarditis, Coronarsklerose. Lungen: Linke Lunge o. B., rechte Lunge in ihren mittleren Partien mit der Pleura verbacken; im unteren und Mittellappen vereinzelte bis kirschgroße, grauweiße, derbe, weiterhin käsige zerfallene Herde, kleinste Kavernen. Bronchialschleimhaut gerötet und schmutzig eitrig belegt: Pleuritis adhaesiva, tuberkulöse Pneumonie mit Kavernenbildung, Bronchitis. Blutgefäße usw. der Brusthöhle o. B. Bauch- und Beckenorgane: Situs der Bauchhöhle o. B. Bauchfell o. B., Milz klein und weich. Nebennieren auffallend groß. Nieren beiderseits recht klein, fest, weiß mit gelblicher, zackiger Sprenkelung. An zahlreichen Stellen narbige kleine Einziehungen und Verwachsungen mit der Kapsel: Amyloidniere (?), Infarktschrumpfnieren. Harnleiter und Harnblase o. B. Magen und Darm o. B. Leber fest, speckig. Steine in der Gallenblase, Cholesterin, Kalkstein, Amyloidleber (?), Cholelithiasis. Darmgekröse, Bauchspeicheldrüse, Lymphdrüsen der Bauchhöhle o. B. Geschlechtsorgane: Etwa kirschgroßes Bläschen im rechten Ovar. Kleinerbsengroße, derbe intramurale Geschwulst im Fundus uteri: Ovarialcyste und Uterustumor. Schädelknochen o. B. Harte Hirnhaut und Blutleiter o. B.

Gehirn formolfixiert an Dr. *Hallervorden* übersandt. Bei der Betrachtung des Gehirns von außen zeigt sich die linke Hemisphäre gegenüber der rechten im ganzen vergrößert. Die Windungen links sind platt, die Furchen verstrichen. Der linke Uncus ist leicht gegen die Cisterna basalis vorgequollen. Die weichen Häute sind zart. Im Bereiche des Parietalhirns kommt ein intracerebraler Tumor in einem Bezirke von der Größe eines Markstückes an die Gehirnoberfläche, über deren Niveau er sich aber nicht erhebt. Der Tumor fühlt sich beim Betasten derber als das umliegende Gewebe an. Die weichen Häute über ihm sind getrübt und etwas verdickt. Die Gefäße der Basis sind ohne krankhafte Veränderungen. Bei der Zerlegung des Gehirns in frontale Scheiben sieht man auf allen Schnitten eine Hirnanschwellung links. Der Seitenventrikel links ist leicht verengt, das Septum pellucidum ist nach rechts gedrängt. Der Schnitt durch das Parietalhirn zeigt einen etwa pflaumengroßen Tumor, der Rinde und Mark ergriffen hat und scharf gegen die Umgebung abgegrenzt ist. Von der Struktur der betroffenen Teile ist nichts mehr zu sehen. Der Tumor ist auf dem Schnitt von gleichmäßiger, speckiger Beschaffenheit. Auf einem Schnitt durch die Stammganglien findet sich im Bereiche des Linsenkerns links eine verwaschen aussehende Stelle. In den übrigen Teilen des Gehirns sind makroskopisch keine sicheren pathologischen Veränderungen wahrzunehmen.

*Makroskopischer Befund.* Hirnanschwellung links. Tumor im linken Parietalhirn, kein Meningeom, Metastase (?). Herd in den Stammganglien links.

*Zusammenfassung.* Bei einer imbezillen Patientin, die wegen einer unklaren Psychose in das Krankenhaus eingeliefert wurde, entwickelte sich ein choreiformes Krankheitsbild. Unter zunehmender Kachexie, nach fieberhaftem Verlaufe kam die oftmals benommene Patientin durch Versagen des Kreislaufes ad exitum. Die Körpersektion ergab einen Lungenbefund, der ohne histologische Untersuchung als produktiv kavernöse Lungentuberkulose gedeutet wurde und bei dem die Veränderungen in Leber und Niere als Amyloidosis dieser Organe aufgefaßt wurden. Überraschenderweise fand sich ein Hirntumor in der linken Parietalgegend, der schon makroskopisch keineswegs wie ein Tuberkel aussah.

*Histologische Beschreibung.* Auf einem nach *Nissl* gefärbten Frontalschnitt (Abb. 12) durch das hintere Balkenende, welcher den Tumor in seiner größten Ausdehnung trifft, sieht man die aus dichtgelagerten Zellen gebildete Geschwulst sich von den weichen Häuten durch die Rinde bis in das Mark ausdehnen. Der Tumor

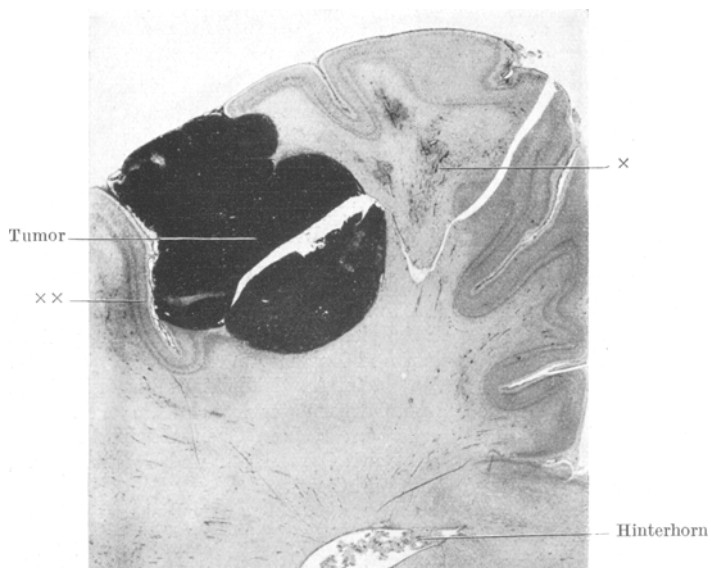


Abb. 12. Fall Rom. 34,3c. Schnitt durch hinteres Balkenende mit *Tumor*. Bei  $\times$  diffuse Veränderungen. Bei  $\times \times$  Befallensein der Rinde. *Nissl*-Färbung. Vergrößerung 1,2.

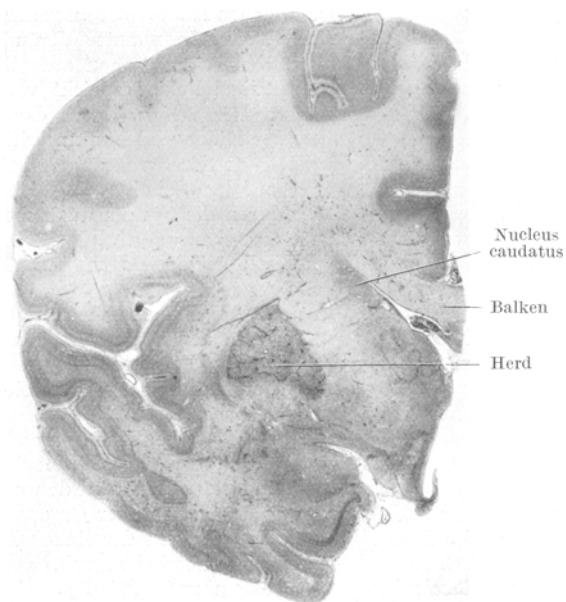


Abb. 13. Fall Rom. 34,3c. Frontalschnitt durch die Stammganglien. Hirnswellung. Herd im Linsenkern. *Nissl*-Färbung. Vergrößerung 1,2.

infiltriert diese so vollständig, daß die Grundstruktur völlig verwischt ist. Gegen seine Umgebung ist er anscheinend scharf abgesetzt. Außerdem fallen im Markweiß dunkelgefärbte, unscharfe, wolkige Flecke auf ( $\times$ ), die aus dichten Zellansammlungen bestehen. Sie liegen teils in der Nähe des Tumors, teils im Mark unregelmäßig verstreut, im allgemeinen die Rinde freilassend; doch greifen sie an den basalen Teilen auch gelegentlich auf die Rinde über. Sie erinnern in ihrer Art und Ausbreitung an die gleichen Herde im ersten Falle, doch erscheinen sie meist weniger zellreich.

Ein ähnliches Bild bietet auch ein weiter vorn gelegener Frontalschnitt (Abb. 13) der linken Seite im Mark und Stammganglien. Hier erscheinen die Flecke im Mark noch verschwommener und lockerer. Im Bereich des Putamen und Pallidum tritt ein scharf und markant begrenzter Herd hervor durch größeren Zellreichtum und deutliche Gefäßinfiltrate. Nucleus caudatus, ebenso wie das Rindengrau sind verschont. Nur gelegentlich reichen die Flecken in dieses hinein.

*Zusammenfassung.* Die unscharf begrenzten Zellherde sind annähernd gleichmäßig in der Marksubstanz verteilt. Die ganze linke Hemisphäre ist von ihnen vom Stirnpol bis zum Occipitalpol durchzogen. In der rechten Hemisphäre dagegen treten sie bei der Betrachtung mit bloßem Auge nicht in diesem Maße hervor, auch sind die Stammganglien frei von Veränderungen. Ebenso fehlen sie im Hirnstamm und im Kleinhirn. Weiterhin fallen die Meningen nicht durch größeren Zellgehalt auf.

Die im ersten Schnitte beschriebene Geschwulst zeigt bei näherer Untersuchung einen ungewöhnlichen Zellreichtum (Abb. 14). Abgesehen von einzelnen Gefäßen ist im Zellbild von einem Stroma nichts zu erkennen. Dicht gedrängt liegen kleine, ziemlich gleichgroße Zellen mit einem rundlichen oder längsovalen Kerne und einem violett angefärbten, wenig ausgedehnten Plasma. Ihre Form ist meist polygonal, was offenbar durch die dichte Lagerung bedingt ist, denn in den lockeren Randpartien erscheinen sie mehr abgerundet. Die Kerne sind meist bläschenartig hell und enthalten nur einzelne, wenige, kleine Chromatinbrocken. Doch gibt es auch kleinere, tiefdunkelgefärbte Kerne, die am meisten an Lymphocyten

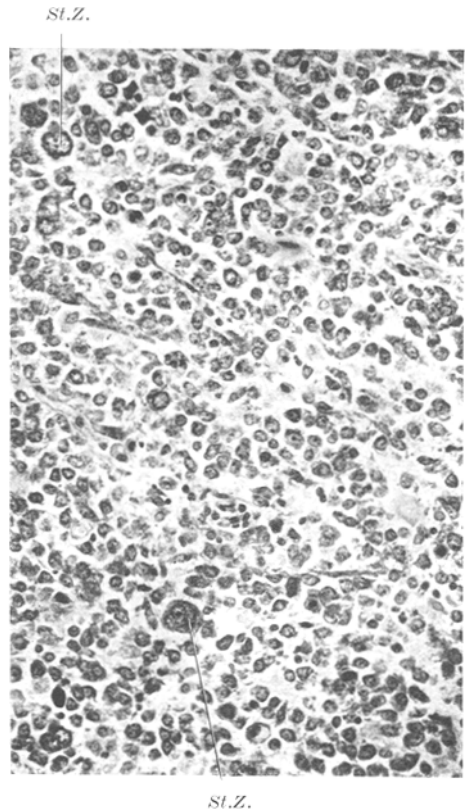


Abb. 14. Fall Rom. 34,3c. Ausschnitt aus dem Tumor. *St.Z.* Sternbergsche Riesenzellen. Nissl-Färbung. Vergrößerung 245.

erinnern. Fast in jedem Gesichtsfeld finden sich einige große Zellen (St.Z.) mit einem oder auch mehreren, bis zu 3—4 Kernen. Diese sind rund oder auch eingebuchtet wurstförmig und eckig. Um die Gefäße, welche keine Wandveränderungen zeigen, finden sich vielfach Lymphocyten, Plasmazellen und Leukocyten in mäßiger Zahl. Die Geschwulstzellen neigen zu einer konzentrischen Anordnung um die Gefäße. Auch im Adventitialraum findet man neben Infiltratzellen Tumorelemente. Weiterhin sieht man in der Geschwulst, vor allem in Gefäßnähe, längliche fibroblastenähnliche Zellen. Reichlich sind allenthalben Mitosen atypischen Charakters vorhanden und zahlreiche Zelltrümmer. Vereinzelt findet man größere und kleinere nekrotische Bezirke. Diese Geschwulst (Abb. 12) ist in ihren oberen Teilen mit den weichen Häuten verbunden und infiltriert sie auch eine Strecke weit in die

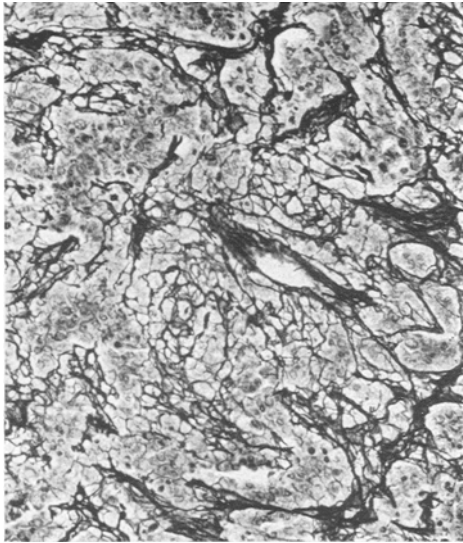


Abb. 15. Fall Rom. 34,3c. Ausschnitt aus dem Tumor. Dichtes Silberfibrillennetz ausgehend von den Gefäßen. *Perdrau*-Färbung. Vergrößerung 190.

Nachbarschaft, wo das angrenzende Parenchym kaum verändert ist. Man könnte so den Eindruck gewinnen, als ob der Tumor seinen Ausgang von den Meningen genommen hätte. Die benachbarte Windung ( $\times \times$ ), welche makroskopisch ganz unversehrt aussieht, ist aber doch, wie stärkere Vergrößerungen zeigen, von Tumorelementen durchsetzt, die entlang der Gefäßscheiden in die Rinde hineinziehen, dann aber auch außerhalb derselben im Gewebe angetroffen werden. Wo der Tumor an das Mark grenzt, sieht man eine stärkere reaktive Wucherung von Gliazellen, meist Astrocyten mit zahlreichen gemästeten Formen. In der Rinde tritt diese Reaktion mehr zurück. Während auf diesem Schnitt der Tumor recht gut abgegrenzt erscheint, ändert sich das Bild in caudaleren Abschnitten sehr wesentlich. Abgesehen von ausgedehnteren Nekrosen ist der kompakte Zellverband

aufgelockert und von breiten, bindegewebigen Streifen durchsetzt. Die Gefäße sind auch auf weitere Entfernung von dem eigentlichen Tumorzentrum mit dichten Mänteln von Geschwulstzellen umgeben. Hier am Rande der Geschwulst sind die Gefäße deutlich vermehrt, so daß also der Tumor unter Gefäßwucherung in die Umgebung vordringt. Auch das Zellbild hat sich in diesen Partien geändert. Neben den vorher beschriebenen Zellformen treten jetzt größere protoplasmareiche Elemente hervor, die den epitheloiden Zellen des ersten Falles durchaus gleichen. Weiterhin gibt es Konglomerate von unregelmäßig gestalteten hellen, teils tiefdunkel gefärbten chromatinreichen Kernen in einem Plasmaverband, so daß ein außerordentlich buntes Bild entsteht. Zahlreicher als vorher treten fibroblastenähnliche Elemente auf. Auch lymphocytenartige Zellen und Leukocyten fehlen in diesen Randteilen der Geschwulst nicht. Im H.E.-Präparate fällt unter diesen Elementen eine ganze Reihe von Zellen mit stark rötlich gefärbtem Protoplasma auf, in dem aber keine Granula zu sehen sind, während die übrigen Zellen ein mehr blaugraues Plasma besitzen.

In dem vorderen kompakten Teile der Geschwulst ist nur wenig kollagenes Bindegewebe an den Gefäßen darzustellen, während weiter hinten in dem aufgelockerten Gebiete dichte Bindegewebsbalken in *van Gieson*-Präparaten nachzuweisen sind. Dagegen ist auch das Zentrum der Geschwulst von einem dichten Silberfibrillennetz (Abb. 15) durchzogen, so daß die einzelne Zelle umschieden erscheint. In den Randzonen ist dieses Netzwerk nicht mehr nachzuweisen. Der Zusammenhang dieses Netzes mit den Gefäßen ist ohne weiteres deutlich. Trotz der Nekrosen zeigt der Tumor nirgends eine nennenswerte Verfettung.

Die diffus ausgebreiteten Veränderungen im Mark (Abb. 16) gleichen sich weitgehend. Sie tragen einen ausgesprochen entzündlichen Charakter. Es handelt

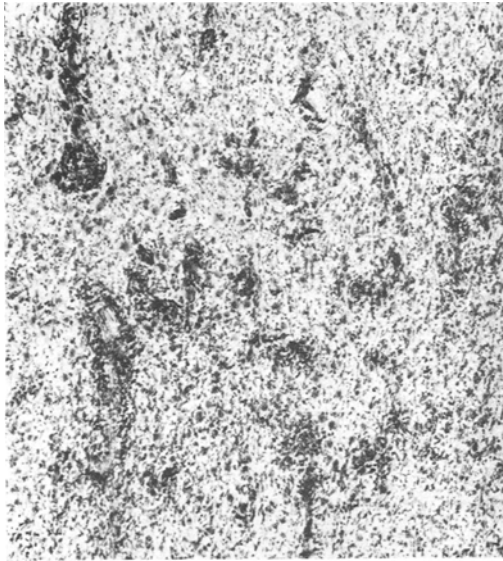
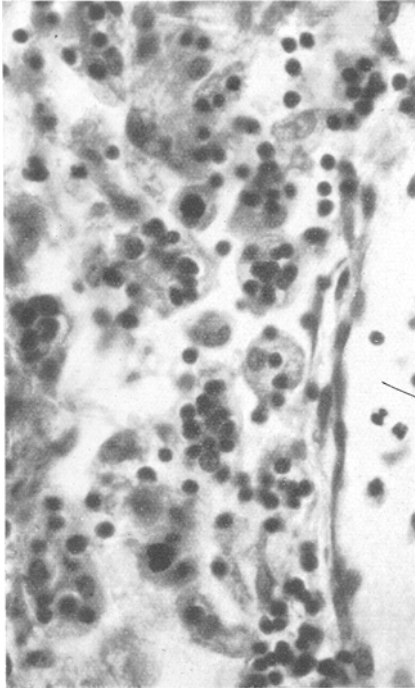


Abb. 16. Fall Rom. 34,3 c. Markherd aus der Nähe des Tumors. Nissl-Färbung. Vergr. 70.

sich um Gefäß- und Gewebsinfiltrate. Außer Entzündungszellen gibt es nun noch epitheloide, intensiv gefärbte Zellen, sowohl innerhalb der Gefäßscheiden wie im Gewebe, die den im Tumor beschriebenen polygonalen Zellen durchaus gleichen. Außerdem ist die ganze Umgebung der Herde erfüllt von gemästeten Astrocyten und oft auch zahlreichen progressiv veränderten *Hortega*-Zellen, die sich von den Tumorzellen leicht unterscheiden. Auch die Riesenzellen, die in der Geschwulst beschrieben wurden, sieht man gelegentlich in den Markherden. Innerhalb der Gefäßscheiden gibt es hier — wie im ersten Falle — große phagocytierende Elemente (Abb. 17). *Alles in allem gleichen die Markherde den diffusen Herden des ersten Falles weitgehend.* Wie im ersten Falle ist auch hier eine ausgesprochene Entmarkung nicht vorhanden, auch fehlen Abbauerscheinungen fast völlig, so daß diese Herde sich in jeder Beziehung von denen der multiplen Sklerose unterscheiden. Im *Holzer*-Bild ist eine ebenso dichte Faserwucherung vorhanden wie im ersten Falle. Eine Vermehrung des Bindegewebes fehlt aber, im Silberbild lassen sich nur die Gefäßscheiden darstellen — dies steht im Gegensatz zu dem reichen mesenchymalen Netz im Tumor. An den Achsenzylindern sind kaum Veränderungen festzustellen.

Stellenweise greifen die Herde vom Mark aus auf die Rinde über, andererseits gibt es solche Rindenherde, die offensichtlich dadurch entstehen, daß aus den Meningen längs der Gefäße der Prozeß in die Rinde eindringt.

*Zusammenfassend* kann man sagen: Die Rinden- und Markherde sind im Prinzip ähnlich aufgebaut wie die Rindenherde bei Popf. mit gleicher Zellzusammensetzung aus Lymphocyten, Plasmazellen, Leukocyten und



Gefäßlumen

Abb. 17. Fall Rom. 34,3c. Infiltriertes Gefäß aus einem Markherde. In den Gefäßscheiden phagocytierende Riesenzellen. Nissl-Färbung. Vergrößerung 530.

polygonalen Elementen mit Riesenformen, derselben starken Wucherung der Astrocyten und besonders der *Hortega*-Zellen, nur kommt es bei weitem nicht zu so ausgesprochenen Zellnestern und zur Bildung von Zellbändern und Rosetten. Man glaubt im ganzen vielmehr, nur ein Anfangsstadium dieser Bildungen des ersten Falles vor sich zu haben. Die weichen Häute sind stärker als im vorigen Fall durch entzündliches Infiltrat betroffen, aber auch sie enthalten polygonale und Riesenzellen.

Dort wo der Tumor in seinem caudalen Ende aufgelockert und diffus in das Gewebe der Umgebung übergeht, gleichen die einzelnen Gefäße mit den begleitenden Zellen ganz den eben beschriebenen Markherden. Man kann es nicht mehr unterscheiden, ob man es mit einem der entzündlichen Herde oder mit

Ausläufern des Tumors zu tun hat, denn die gleichen Tumorelemente zusammen mit Infiltratzellen, welche den Hauptbestandteil der Geschwulst bilden, begleiten auch die Gefäße. Es besteht also kein prinzipieller Unterschied zwischen dem Tumor und den diffusen Veränderungen; was man in Mark und Rinde in aufgelockerter Form sieht, ist in der Geschwulst in kompakter Form zusammengeballt. Es ist deshalb überhaupt die Frage, ob man es hier mit einer Geschwulst im Sinne eines autonomen Blastoms zu tun hat.

Die ganze Zellzusammensetzung in ihrer Vielheit legt es vielmehr näher, an ein Granulom zu denken: Der Zellverband besteht vorwiegend aus Lymphocyten, darunter gibt es aber Leukocyten und

Plasmazellen, und wie die Geschwulst in ihren Randpartien zeigt, ist ihr Wachstum mit einer Wucherung von Gefäßen und reichlichen bindegewebigen Netzen, die den ganzen Tumor durchsetzen, verbunden. Die Zellformen, die Gefäßneubildung, die Art des Wachstums sind charakteristisch für ein Granulationsgewebe. Das Granulationsgewebe unseres Falles ist noch gekennzeichnet durch das Vorhandensein von epitheloiden Zellformen und eigenartigen Riesenzellen, die am meisten den *Sternbergschen* Riesenzellen gleichen. Das unterscheidet dieses Granulom schon von den häufiger vorkommenden Gummien, Tuberkulomen und ähnlichen Granulationsgeschwülsten und deutet am ehesten auf die Lymphogranulomatose hin. Vergleicht man das histologische Bild unserer Geschwulst mit den bekannten Bildern lymphogranulomatös veränderter Körperorgane, so ist die Übereinstimmung ziemlich weitgehend.

Die zur Diagnose Lymphgranulomatose geforderten Elemente sind in unserer Geschwulst enthalten, ebenso stimmt die Art des Wachstums damit überein. Zwar fehlen in unserer Geschwulst die sonst zur Diagnose geforderten eosinophilen Zellen<sup>1</sup>, doch können, wie aus dem Schrifttum hervorgeht, eosinophil granulierten Zellen auch einmal fehlen, so daß dieser einzige Unterschied nicht so ausschlaggebend ist. Viel wesentlicher ist ein Einwand, den wir uns selbst machen müssen: weder klinisch noch anatomisch ist der Nachweis einer Lymphogranulomatose im Körper erbracht (klinisch ist nur eine Vergrößerung der Leistendrüsen vermerkt). Aber einmal ist die Sektion nicht ganz vollständig, histologische Untersuchung ist nicht vorgenommen, und dann ist es bekannt, daß bei der Lymphogranulomatose manchmal nur wenige und tiefer liegende Lymphdrüsen befallen sind. Es liegt wenigstens im Bereich der Möglichkeit, daß die als Amyloid gedeuteten Veränderungen in Leber und Nieren bei histologischer Untersuchung eine Lymphogranulomatose ergeben hätten. So viel steht aber fest, daß der histologische Befund des Knotens im Gehirn weitaus am meisten der Lymphogranulomatose entspricht; ein Tuberkulom, an das man wegen des Lungenbefundes denken muß, ist es sicher nicht. Lediglich aus diesem Präparat (Abb. 14 und 16) hat ein so erfahrener Pathologe wie *Ludwig Pick* sofort die Diagnose Lymphogranulomatose gestellt.

Wenn diese Annahme zutrifft, so kann man vielleicht den übrigen Befund als ein diffuses Granulationsgewebe in herdförmiger Ausbreitung auffassen, bei dem es nicht zu umschriebenen Granulomen gekommen ist, wie man das auch sonst bei anderen Prozessen kennt, die mit Granulombildung einhergehen. Jedenfalls scheint uns die Auffassung eines einheitlichen Prozesses eher einleuchtend als irgendeine andere Deutung, z. B.

<sup>1</sup> Eine größere Zahl von Zellen zeigte zwar eine diffuse eosinophile Anfärbung des Plasmas; doch schienen sie uns nicht hinreichend charakterisiert, um sie als eosinophile Leukocyten ansprechen zu können, die allerdings von manchen Autoren für eosinophile Leukocyten gehalten werden (s. bei *Chevalier* und *Bernard*).

die einer Sarkometastase und einer davon unabhängigen Encephalitis. Wenn die Zellzusammensetzung der Geschwulst allenfalls an einigen Stellen auch einem Sarkom entsprechen könnte, so wäre es kaum zu verstehen, warum die im Tumor anzutreffenden Zellen bei einer außerdem bestehenden Encephalitis gerade in den entzündlichen Herden vorkommen. Die Entzündung überwiegt derartig, daß sie als symptomatische bei einer Tumoraussaat unmöglich aufgefaßt werden kann.

### Besprechung der Fälle aus der Literatur.

Eine große Ähnlichkeit mit unserem Falle Rom. scheint uns der Fall von *Fried* zu haben, dessen Sonderstellung der Autor besonders hervorhebt. Unter den Tumoren der *Cushingschen* Sammlung fand sich kein Gegenstück. Es handelt sich um einen umschriebenen Tumor, der in seiner Zellzusammensetzung, auch bezüglich der Riesenzellen und der entzündlichen Elemente, Ähnlichkeit mit dem Tumor unseres Falles Rom. zu haben scheint. Daneben findet sich ein diffuser perivaskulärer Prozeß; die gewucherten Zellen sollen von Adventitiazellen abstammen. Körpersektion ist nicht gemacht worden. Silberfibrillennetze sind nur im Tumor, nicht in den diffusen Veränderungen vorhanden. Ein Punkt verdient hervorgehoben zu werden. Der Autor hat die Diagnose eines Lymphosarkoms stark in Erwägung gezogen, wollte also die Gehirnveränderungen als Metastasen einer Systemerkrankung auffassen, hat diese Annahme aber wegen Fehlens entsprechender Befunde in der Literatur wieder fallen gelassen<sup>1</sup>.

Die Beteiligung des Zentralnervensystems, insbesondere die des Gehirns, bei der Lymphogranulomatose ist ein seltenes Vorkommnis, ist aber bereits einige Male im Schrifttum angezeigt worden: Die gesamten, das Zentralnervensystem betreffenden Fälle hat bis 1929 *Eugénis* und weiter *Sternberg* zusammengestellt.

Wir sehen hier von den Fällen ab, bei denen nur die Dura von lymphogranulomatösen Veränderungen betroffen ist, die sich gewöhnlich per continuitatem von benachbarten Lymphknoten auf dem Wege der Foramina intervertebralia auf die Rückenmarkshäute ausgebreitet haben.

Nur von solchen Fällen soll gesprochen werden, die histologisch nachgewiesene Veränderungen in der Gehirnsubstanz zeigen.

*Fall Colrat* 1921. Die Originalarbeit war uns nicht zugänglich. Wir stützen uns auf die Angaben, die *Eugénis* auszugsweise gibt. Es handelt sich um einen 42jährigen Mann, der klinisch und dann anatomisch das Bild einer generalisierten Lymphogranulomatose bot. Im Gehirn fand sich ein Tumor des rechten Kleinhirns, der mit der Dura verwachsen war und weiterhin ein kleiner nußgroßer, speckig aussehender Tumor im rechten Lobus occipitalis. Der Kleinhirntumor machte histologisch durchaus den Eindruck eines Sarkoms, wenn man nicht die anderen Befunde gehabt hätte. Diese Angabe erscheint uns wichtig im Hinblick auf den Tumor des Falles Rom., bei dem ja auch an ein Sarkom gedacht worden ist. Eine Schilderung der histologischen Veränderungen dieses Falles gab *Favre*<sup>2</sup> in seinem

<sup>1</sup> Es ist darauf hinzuweisen, daß in der amerikanischen Literatur vielfach keine Scheidung zwischen Lymphosarkom und Lymphogranulomatose gemacht wird.

<sup>2</sup> Mr. *Favre* hatte die Liebenswürdigkeit, Präparate unserer Fälle durchzusehen. Er schreibt uns: In dem Tumor (Fall Rom.) „sehen wir weiter vereinzelte Polynukleäre, was für Granulomatose sprechen würde, und offenbar könnte uns die Verbindung von *Sternbergschen* Zellen mit Polynukleären zur Diagnose *Palttauf-Sternbergsche* Krankheit veranlassen. Wenn der Versuch (Eosinophile darzustellen) positiv ausfiele, könnte er uns vielleicht bestimmen, uns für diese Diagnose zu entscheiden.“



Referate über Lymphogranulomatose während der Réunion Plénière de la Société anatomique 1931, nachdem er zu diesem Behufe den Fall nachuntersucht hatte (Abbildungen sind der Arbeit nicht beigegeben).

Er gibt folgende Darstellung: Es sind die weichen Häute von lymphogranulomatösem Gewebe erfüllt, das von den Bindegewebelementen in gleicher Art wie in den anderen Körperorganen gebildet wird. Die Neuroglia der ersten Rindenschicht reagiert durch eine starke Hyperplasie. Entlang der Gefäßscheiden setzt sich in diesem Fall der Prozeß in den Cortex fort.

Ausgangspunkt des Prozesses im Gehirn sind die Gefäße, und zwar deren bindegewebige Elemente. Zunächst beschränkt sich die Infiltration auf die Gefäßscheiden, die aber bald durchbrochen werden. Ein Strom granulomatöser Elemente, Epitheloidzellen, Fibroblasten, Riesenzellen, Lymphocyten ergießt sich dann in das umliegende Gewebe. Die ortsansässigen Zellen scheinen auseinander zu weichen (interfaszikuläres Wachstum). Wichtig ist die Angabe, daß keine Bindegewebsfibrillen in dem granulomatösen Infiltrat gebildet werden, daß sich solche nur in mäßigem Grade um die Gefäße nachweisen lassen. Die Nervenzellen befinden sich in Degeneration und zeigen Zeichen von Neuronophagie. Alle Gliazellformen, besonders die *Hortega*-Glia, sind stark gewuchert, sie sind deutlich von den granulomatösen Zellen zu unterscheiden. Es besteht eine enorme Gliafaserwucherung. Lymphogranulomatose ist nach *Favre* eine Erkrankung des Mesenchyms. Im Gehirn kommen daher folgende Entstehungsmöglichkeiten ihrer Zellen in Betracht:

1. Direkte Herkunft aus der Blutbahn.

2. Entstehung aus normal proliferierten Gefäßwandzellen.

3. Herkunft von glialen Elementen, und zwar von der Mikroglia. (Der Autor hält diese wie *Hortega* selbst für mesodermalen Ursprungs.) Es werden in den Infiltraten Zellen gefunden, die einerseits die Charakteristika proliferativ veränderter *Hortega*-Glia und andererseits granulomatöser Elemente aufweisen. Elektive Färbungen konnten nicht gemacht werden.

*Fall Fischer und Hecker 1922*<sup>1</sup>. 32jähriger Mann. Nach einem Unfall entwickelt sich eine Geschwulst der Brustbeins, im weiteren Verlaufe der Erkrankung kommt es zu einer multiplen Adenopathie, Leber- und geringen Milzvergrößerung. Kurz vor dem Tode Auftreten epileptischer Zuckungen. Sektion ergibt eine generalisierte Lymphogranulomatose.

Im Gehirn findet sich beiderseits im Centrum semiovale in der Höhe des Kopfes des Schwanzkernes ein kirschgroßer Herd. Die Herde entstehen aus perivaskulären Wucherungen. Es finden sich an Zellen Lymphocyten, Lymphoblasten und Plasmazellen, ganz vereinzelt *Sternbergsche* Riesenzellen. Nirgends sind Eosinophile vorhanden. In einigen Herden findet sich ein zentraler Zerfall, man sieht Kerntümmer, neutrophile Leukocyten. Manche Herde lassen nicht die geringste Beziehung zu Gefäßen erkennen. Die Grenze gegen das Gehirngewebe ist oft ganz unscharf. Die Meningen zeigen nur eine seröse Meningitis. Es besteht kein Zusammenhang der Veränderungen in den Meningen mit den Herden im Nervengewebe im Gegensatz zu dem *Fall Colrat*. Die Herde werden als Metastasen, ausgehend vom Gefäßsystem, aufgefaßt.

*Fall Serebrjanik 1933*. 41jähriger Mann. Krankheitsdauer 6 Monate. Klinisch beginnt die Erkrankung unter den Zeichen eines Abdominaltumors. Leber und Milz nicht palpabel. Die äußeren Lymphdrüsen sind nicht vergrößert. *Keine Temperatur*. Im weiteren Verlaufe treten neurologische Zeichen auf.

<sup>1</sup> Herr Professor *Fischer*, der die Freundlichkeit hatte, unsere Präparate durchzusehen, ist der Ansicht, daß man im Falle Rom. die Diagnose Lymphogranulomatose doch vertreten kann.“ Den Fall Popf. hält er möglicherweise für ein infektiöses Granulom.

Körpersektion ergibt granulomatöse Veränderungen der mesenterialen Lymphdrüsen und des Peritoneums, Hyperplasie der Milz. Im Gehirn finden sich granulomatöse Herde in der Brücke, im Corpus striatum, in der weißen Substanz der Windungen der Großhirnhemisphären und ein großer Herd in der Gegend des Corpus striatum. Die Rinde ist weniger stark betroffen. Als ganz besonders typisch für diesen Fall werden die perivaskulären Infiltrate betrachtet. (Die Abbildungen dieser Arbeit erinnern sehr an die perivaskulären Veränderungen unseres Falles Popf.) Die Gefäße sind muffartig von Infiltraten umgeben, die aus Zellen mittlerer Größe, meist rundlicher Form mit rundem oder leicht nierenförmigem Kern bestehen. Im Gebiet des dichten Infiltrates ist der Polymorphismus der Zellen stärker. Hier gibt es reichlich *Sternbergsche* Zellen. Die anderen Zellen erscheinen als Übergang von kleinen Zellen vom Lymphoidtypus zu Riesenzellen. Es besteht eine starke Wucherung der Astrocyten und der Stäbchenzellen. Stellenweise ist die Pia von granulomatösen Wucherungen diffus durchsetzt. Bei Färbung nach *Spielmeyer* sieht man, daß die Nervenfaserbündel der weißen Substanz stellenweise durch die Stränge des Infiltrates auseinandergeschoben sind, ihre normale Färbung jedoch bewahren. An vielen Stellen bestehen die perivaskulären Infiltrate nur in 1—2 Zellschichten in der Umgebung der kleinen Gefäße und „stellen dann offenbar das früheste Stadium der Lymphogranulomatose des Gehirns dar“. Ein ähnlicher Befund ist auch von *Askanazy* erhoben worden. In einem weiteren Stadium sind erst die Zellen vielgestaltiger, und es treten *Sternbergsche* Riesenzellen auf. Das Vorkommen eosinophiler Zellen ist nicht vermerkt.

Bei den bisher betrachteten Fällen liegt eine Lymphogranulomatose vor, die neben anderen Organen das Nervensystem wohl sekundär befallen hat. Es gibt aber eine andere Auffassung, nach der auch einmal das Zentralnervensystem der primäre Sitz lymphogranulomatöser Veränderungen sein soll (*Ginsburg*). Ähnlich ist es auch bei anderen Körperorganen (Haut, Tonsillen, Lungen, Magendarmtrakt), in denen sogar „isolierte Organlymphogranulomatosen“ beobachtet worden sind. Heute weiß man, daß die alte Anschauung nicht richtig ist, daß die Lymphogranulomatose immer zuerst die Lymphknoten befällt und sich von da weiter metastatisch ausbreitet. Vielmehr sind die an den verschiedenen Stellen und Organen des Körpers auftretenden Krankheitsherde als einander gleichgeordnet und nicht etwa als von einem primär erkrankten Orte ausgehende Metastasen aufzufassen (*Fränkel*). *Sternberg* hält allerdings diese isolierten Organlymphogranulomatosen nur für Momentbilder in der Entwicklung der generalisierten Form. Die jetzt fast allgemein vertretene Ansicht von der infektiösen Natur der Erkrankung macht es verständlich, daß der Primäraffekt in den verschiedensten Organen sitzen kann. Fehlt die Vergrößerung der äußeren Lymphknoten (*Serebrjanik*, *Askanazy*, *Ziegler*), so kann die Diagnose erst bei der Sektion gestellt werden, wie dies tatsächlich oft bei der intestinalen Form vorkommt. Weiterhin bemerken *Ginsburg* und *Serebrjanik*, daß Milzvergrößerung augenscheinlich nicht oft bei Lokalisation im Nervensystem festgestellt wird. Für das Entstehen lymphogranulomatöser Veränderungen im Gehirn kommen nach dem Schrifttum zwei Möglichkeiten in Frage: 1. Übergreifen lymphogranulomatöser Herde von den Meningen auf die Hirnsubstanz (*Colrat*, *Serebrjanik*), 2. Bildung lymphogranulo-

matöser Herde im Hirngewebe selbst von Gefäßwandelementen (*Fischer* und *Hecker*).

Die Deutung des Tumorknotens in unserem zweiten Falle (Rom.) als Lymphogranulom erscheint uns trotz Fehlens des Beweises aus der übrigen Körpersektion immerhin möglich. Das vielgestaltige histologische Bild zeigt die Bestandteile, die für die Diagnose Lymphogranulomatose gefordert werden: Epitheloidzellen, die den von *Sternberg* als wichtigem Bestandteil des lymphogranulomatösen Gewebes beschriebenen Epitheloidzellen gleichen, weiterhin Fibroblasten, *Sternbergsche* Riesenzellen, Lympho- und Leukocyten, das Vorhandensein von Nekrosen und die Bildung von kollagenem Bindegewebe. Eosinophile Granulocyten fehlen; sie fehlten aber auch im Falle *Fischer* und *Hecker*. Wir hatten den Eindruck gewonnen, als ob der Tumor und manche Rindenherde ihren Ausgang von den weichen Häuten genommen hätten, was mit den Angaben aus der Literatur gut übereinstimmt (*Favre*, *Serebrjanik*).

Vergleichen wir nun die diffusen mehr entzündlichen Veränderungen des Falles Rom. mit denjenigen der Fälle des Schrifttums, so ist eine große Ähnlichkeit festzustellen: Der Ausgang der Veränderungen vom Gefäßbindegewebe, die anfangs perivasculäre Lagerung der Zellelemente, die im übrigen den vorher im Tumor aufgezählten entsprechen. Die Wucherung der Glia, vor allem der *Hortega-Glia* im Falle Rom., gleicht ebenfalls der gliösen Reaktion bei den Fällen von *Colrat* und *Serebrjanik*. Diese diffusen Veränderungen stehen wie im Falle *Fischer* und *Hecker* in keinem Zusammenhange mit den Veränderungen in den weichen Häuten. Hier muß man sich vorstellen, daß sich die Noxe auf dem Blutwege ausgebreitet hat.

Nach diesen Befunden besteht eine gewisse Berechtigung, die gesamten Veränderungen im Falle Rom. im Sinne einer Lymphogranulomatose des Gehirns aufzufassen. Das scheint uns die einfachste und beste Deutung zu sein.

Wir hatten gefunden, daß die Veränderungen im ersten Falle (Popf.) durchaus den diffusen Herden des zweiten Falles Rom. entsprechen. Es fragt sich also, ob wir es nicht auch in diesem Falle mit einer Lymphogranulomatose des Gehirns zu tun haben, obwohl ein eigentlicher Granulomknoten hier fehlt. Bei der Lymphogranulomatose ist die Frage lebhaft diskutiert worden, ob es sich um ein Blastom oder eine Entzündung handelt, besonders in den Fällen, in denen ein Zelltyp, Epitheloidzellen, Riesenzellen, den Hauptbestandteil der Veränderungen bildet. Durch das Vorhandensein zahlreicher Mitosen, eine deutlich werdende Atypie des bunten Zellbildes und ein infiltrierendes Wachstum entstehen bei der Lymphogranulomatose durchaus sarkomähnliche Bilder (*Abrikossoff*, *Besancon* usw.). In diesen Fällen steht die Lymphogranulomatose sozusagen auf der Grenze zwischen Blastom und Entzündung.

Für die eigenartigen, zwischen Blastom und Entzündung stehenden Veränderungen des Falles Popf. hätten wir mit der Annahme der diffusen Form einer Lymphogranulomatose eine befriedigende Lösung aller Fragen.

Noch ein Befund, der in unseren Fällen erhoben wurde und sich schwer erklären ließ, muß erwähnt werden. Es sind die großen Freßzellen innerhalb der Gefäßscheiden der beiden Fälle. Nun beschreibt *Reinstorff* in seinem Fall 1, einer gewöhnlichen Lymphogranulomatose, neben typischen *Sternbergschen* Riesenzellen andere Riesenzellen (und zwar in Körperorganen), die ausgesprochene phagocytierende Eigenschaften besaßen und teilweise bis 30 Einschlüsse unbekannter Herkunft enthielten. Ebenso fand *Brandt* in seinem Falle — ebenfalls in Körperorganen — Riesenzellen mit phagocytierenden Eigenschaften. Die Abbildung, die er von diesen Zellen gibt, lassen an unsere Freßzellen denken. Nur ein Unterschied besteht: Die beiden Autoren fanden die Phagocyten außerhalb der Gefäßscheiden.

Auf ein Problem sei kurz hingewiesen, das in neuester Zeit wieder aufgegriffen und diskutiert wird: ob ein Übergang von einer primären Entzündung zu einem Blastom vorkommt (s. bei *Scherer*). *Scherer* beschreibt eine multiple konzentrische Sklerose, die in den entzündlichen Herden blastomatöse Veränderungen zeigt. Diese sollen sich sekundär entwickelt haben. In unseren Fällen, besonders im Falle Popf., könnte man vielleicht an eine solche Möglichkeit denken. Im Falle Rom. spricht aber der Tumorknoten gegen die Annahme, daß zuerst die Entzündung da war.

So ist also zu sagen: Die gesamten Veränderungen der beiden Fälle lassen sich im Sinne eines Granulationsgewebes deuten. Es ist möglich, daß es sich bei diesen eigenartigen Veränderungen um ein bisher unbekanntes Granulom handelt, aber wegen der weitgehenden Übereinstimmung mit den in der Literatur beschriebenen Veränderungen bei „Lymphogranulomatose des Zentralnervensystems“ ist es nicht ganz von der Hand zu weisen, daß wir es in unseren Fällen in der Gesamtheit der Veränderungen mit einer Lymphogranulomatose des Gehirns zu tun haben. Diese Deutung hat trotz Fehlens der Körpersektion das meiste für sich. Wir hätten dann im Falle Popf. die diffuse Form, im Falle Rom. die diffuse und die tumorartige Form vor uns.

Der endgültige Beweis für diese Deutung ist nur zu erbringen, wenn neben den von uns hier beschriebenen Veränderungen im Gehirn gleichzeitig auch in den übrigen Körperorganen eine Lymphogranulomatose nachweisbar ist.

Deshalb haben wir 5 Gehirne mit histologisch in den Körperorganen gesicherter Lymphogranulomatose untersucht, leider ohne Erfolg<sup>1</sup>. Es wäre wünschenswert, wenn in Zukunft bei einem größeren Material von Lymphogranulomatose nach Veränderungen des Gehirns gesucht würde,

<sup>1</sup> Herrn Professor *Hamperl* sind wir für Überlassung des Materials zu Dank verpflichtet.

und zwar gerade in solchen Fällen, bei welchen der Befund an den Körperorganen nicht so hochgradig ist. Denn es bleibt auch zu bedenken, daß das Gehirn einmal der primäre Sitz der Erkrankung sein kann.

Zum Schluß sei noch erwähnt, daß wir auch das Tierexperiment in unsere Untersuchung mit einbezogen haben. Wir haben mehrere Kaninchengehirne<sup>1</sup>, die nach den Angaben *Gordons* mit lymphogranulomatösem Infiltrat in die Gehirnsubstanz geimpft wurden und spastische und paralytische Erscheinungen an den Extremitäten gezeigt hatten, untersucht. In den meisten Fällen fanden sich Veränderungen unspezifischer Art; Lymphocyteninfiltrate, progressive Reaktion der Glia. Nur in 1 Falle hatte sich ein Herd gebildet, der aus einem Granulationsgewebe mit Riesenzellen und gewucherten Gefäßen bestand, welcher an unsere Herde erinnert<sup>2</sup>. Weiterreichende Schlüsse und Verwertung für unsere Fälle konnten noch nicht gemacht werden.

Erwähnt sei auch noch, daß wir das Vorliegen einer Mycosis fungoides, die von manchen Autoren mit der Lymphogranulomatose für verwandt oder identisch gehalten wird, durch Vergleich unserer Präparate mit denen einer Mycosis fungoides des Gehirns ausschließen können.

### Zusammenfassung.

Es werden 2 Fälle beschrieben, die einen eigenartigen, seltenen Prozeß im Gehirn darbieten. Beim ersten Falle bestehen diffuse Veränderungen mit einem polymorphen Zellbild, teils von blastomartigem, teils von entzündlichem Charakter. Der zweite Fall zeigt neben diffusen Veränderungen der gleichen Natur noch einen richtigen umschriebenen Tumor. Die Veränderungen werden als Granulationsgewebe aufgefaßt. Der Tumor des zweiten Falles wurde von Sachkennern als Lymphogranulom diagnostiziert. Es wird vermutet, auch nach den Beschreibungen aus der Literatur, daß die Gesamtheit der Veränderungen eine „Lymphogranulomatose des Gehirns“ ist, obwohl der Nachweis einer *Hodgkinschen* Erkrankung in beiden Fällen mangels einer verwertbaren Körpersektion nicht erbracht ist. Aus Angaben des Schrifttums scheint hervorzugehen, daß die seltene Lymphogranulomatose des Gehirns gerade bei solchen Fällen vorkommen kann, bei welchen die Veränderungen an den Körperorganen gering sind.

---

### Schrifttum.

*Abrikosoff*: Virchows Arch. 275, 505 (1929). — *Aschoff*: Pathologische Anatomie. Ein Lehrbuch, 8. Aufl. Jena: Gustav Fischer 1928. — *Askanazy*: *Henke-Lubarsch*’ Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 1/2. — Verh. dtsch. path. Ges. 1, 78 (1921). — *Askanazy et Vallette*: Soc.

<sup>1</sup> Das Material wurde uns von Herrn Dr. *Kämmerling* übersandt.

<sup>2</sup> Dieser Befund wurde neuerdings auch von *Gaupp jr.* erhoben. (Nach brieflicher Mitteilung.)

méd. Genève 1921. — *Bailey*: Arch. Surg. 18, 1359 (1929). — Die Hirngeschwülste. Stuttgart: Henke 1936. — *Belloni*: Riv. Neur. 7, I (1934). — *Bonne* u. *Lodder*: Beitr. path. Anat. 83, 521 (1929). — *Borst*: Beitr. path. Anat. 39 (1906). — *Brandt*: Virchows Arch. 272, 400 (1929). — *Cassierer* u. *Lewy*: Z. Neur. 81 (1923). — *Chevallier* et *Bernard*: Maladie de *Hodgkin*. Paris: Masson & Cie. 1932. — *Colrat*: L'adénie éosinophile prurigène. Lyon: Bosc Frères et Rion 1929. — *Cooper*: J. amer. med. Assoc. 102, Nr 12 (1934). — *Coronini*: Beitr. path. Anat. 80, 405 (1928). — *Creutzfeldt*: Arch. f. Psychiatr. 63, 485 (1923). — *Dudits*: Z. Krebsforsch. 40, 229 (1934). — *Eugénis*: Les manifestations cérébro-médullaires de l'adénie éosinophile prurigène. Lyon: Bosc Frères et Rion 1929. — *Favre, M.* et *Croizat*: Ann. d'Anat. path. 8, 838 (1931). — *Favre, M., P. Croizat* et *Guichard*: XXII<sup>e</sup> Congrès Français de Médecine. Les Formes anormales de la Granulomatose maligne. — *Favre, M., Dechaume* et *Croizat*: J. Méd. Lyon, 20. Dez. 1931. — *Fitchett* and *Weidmann*: Arch. of Path. 18, 225 (1934). — *Fraenkel*: Henke-Lubarsch' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 1/1. — *Fried*: Arch. int. Med. 39, 571 (1927). — *Ginsburg*: Arch. of Neur. 15, 205 (1926). — *Gordon*: Brit. med. J. 1933 I, 641. — *Guttmann*: Zbl. Neur. 4, 71 (1921). — *Hallervorden*: Dtsch. Z. Nervenheilk. 111 (1929). — *Hecker* u. *W. Fischer*: Dtsch. med. Wschr. 1922 I, 482. — *Holmes*: Amer. J. Roentgenol. 16, 2 (1926). — *Hückel*: Med. Klin. 1936 II. — *Kaufmann*: Lehrbuch der speziellen Pathologie, Bd. 2. — *Körney*: Z. Neur. 149, 50 (1934). — *Körney, McLean*: In *Bumke-Foersters* Handbuch der Neurologie, Bd. XIII u. XVI. — *Konowalow* u. *Chondkarian*: Arch. f. Psychiatr. 95 (1931). — *Landau*: Frankf. Z. Path. 5 (1910). — *Mage* et *Scherer*: J. belge Neur. 1937, No 2, 731. — *Marburg*: In *Bumkes* Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. XIII. — *Matzdorf*: Z. Neur. 91 (1924). — *Merzbacher*: Münch. med. Wschr. 1909 II, 2057. — *Neubürger* u. *Singer*: Virchows Arch. 255, 555 (1925). — *Reinstorff*: Frankf. Z. Path. 38, 480 (1926). — *Schaeffer* et *Horowitz*: Presse méd. 1930, No 24, 403. — *Schaltenbrand* u. *Bailey*: J. Psychol. u. Neur. 35 (1928). — *Scheinker*, Jb. Psychiatr. 53, 155 (1936). — Dtsch. Z. Nervenheilk. 145, 70 (1938). — *Scherer*: J. belge Neur. 35, 685 (1935); No 1 (1938). — *Schilling*: Med. Welt 1937, Nr 6, 7, 9. — *Schönberg*: Frankf. Z. Path. 29 (1923). — *Serebrjanik*: Dtsch. Z. Nervenheilk. 129, 103 (1933). — *Spielmeyer*: Histopathologie des Nervensystems, 1922. — *Sternberg*: Erg. Path. 30, 1 (1936). — *Vasilin* et *Goia*: Ann. d'Anat. path. 4, 33 (1927). — *Wallhauser*: Arch. of Path. 16, 522 (1933). — *Weil*: Arch. of Neur. 26, 1009 (1931). — *Yamasaki*: Z. Heilk. 25 (1904). — *Ziegler, K.*: Die *Hodgkinsche* Krankheit. Jena: Gustav Fischer 1911. — Erg. inn. Med. 33, 46 (1927).

---