

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

Über die Ependymitis blastomatosa bei ventrikelnahen Gliomen.

Von

Thea Hasenjäger.

Mit 24 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. April 1939.)

In der vorhergehenden Arbeit haben wir aus einem größeren Material von Großhirngliomen eine Gruppe herausgestellt, die vom topographischen Standpunkt aus einen besonderen Typus darstellt. Wir kennzeichneten diese Gruppe als seitenventrikelnahen Großhirngliome mit Ausbreitung längs der langen Bahnen des Fornix, der Fimbria und des Balkens. Im folgenden wollen wir am gleichen Material¹ bestimmte begleitende Veränderungen an den Ventrikelwänden außerhalb des Haupttumors beschreiben. Es handelt sich um die Ausbreitung der Blastome auf dem Wege des inneren Liquors, also um die Bildung der sog. „Liquormetastasen“, die eine Besonderheit der ventrikelnahen Tumoren sind. Wir vergleichen diese ausgedehnten Veränderungen am Ependym bei Tumoren mit der bei entzündlichen Prozessen vorkommenden Ependymitis granularis, welche vor kurzem in einer Arbeit von Stroescu und mir untersucht worden ist. Der Vergleich zwischen der Ependymitis granularis und den sog. „Liquormetastasen“ der Tumoren, welche im makroskopischen Bild meist nicht voneinander zu unterscheiden sind, ergab eine Reihe von Ähnlichkeiten und eine Reihe von Besonderheiten. Die letzteren führten uns zur Aufstellung der „Ependymitis blastomatosa“. *Die miliaren echten Tumorknötchen der Ependymitis blastomatosa sind von besonderem Interesse. Die ganz kleinen, im Entstehen begriffenen Blastome gestatten nach unserer Meinung einen Einblick in die ursprüngliche Wachstumsart der jeweiligen Geschwulst, insbesondere weil die sekundären regressiven Veränderungen hier noch fehlen. Wucherungserscheinungen, die wir hier regelmäßig wiederfinden, können unseres Erachtens nichts Nebensächliches sein und müssen mit dem besonderen Charakter der Geschwulst zusammenhängen. Wir glauben sogar, daß in diesen kleinen Geschwülstchen, die sich leicht in lückenlose histologische Serien zerlegen lassen, der wahre Charakter der Geschwulst am reinsten zum Ausdruck kommt.* Unsere Beobachtungen führen uns am Schluß notwendigerweise zu einigen allgemeinen Geschwulstproblemen, die auf Grund von Ergebnissen der experimentellen Forschung der letzten Zeit in einem neuen Licht erscheinen.

¹ Die Abb. 1 stammt von einem neu hinzugekommenen Fall.

Wir beginnen mit einer Kasuistik unseres Materials, wobei wir bezüglich der makroskopischen und klinischen Angaben auf die vorstehende Arbeit verweisen. Der Schilderung der miliaren Knötchen geht in jedem Falle eine kurze Artanalyse des Gewebes des Hauptgewächses voraus.

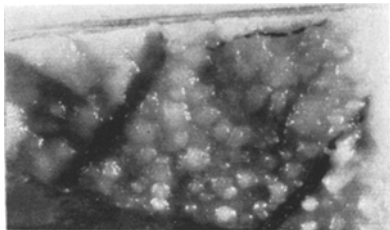


Abb. 1. Ependymitis blastomatosa bei seitenventrikelnahe, bösartigen Gliom. Die perlenähnlichen Knötchen sind in der Aufsicht nicht von denen der Ependymitis granularis zu unterscheiden. Hinterhorn. 4fache Vergr.

Bei der mikroskopischen Untersuchung wurde besonderer Wert auf große Celloidinschnitte als Situationsübersichtsbilder gelegt, die nach Nissl, van Gieson, Hämatoxylin-Eosin, Perdrau, Holzer u. a. gefärbt wurden. Die histologischen Studien gliedern sich in zwei Teile: Einmal handelt es sich um die Artdiagnose der großen Hauptgeschwülste mit ihren

besonderen Verhältnissen am oralen und caudalen Pol sowie in den Randgebieten. Zum anderen untersuchten wir die Ventrikelwände durchweg

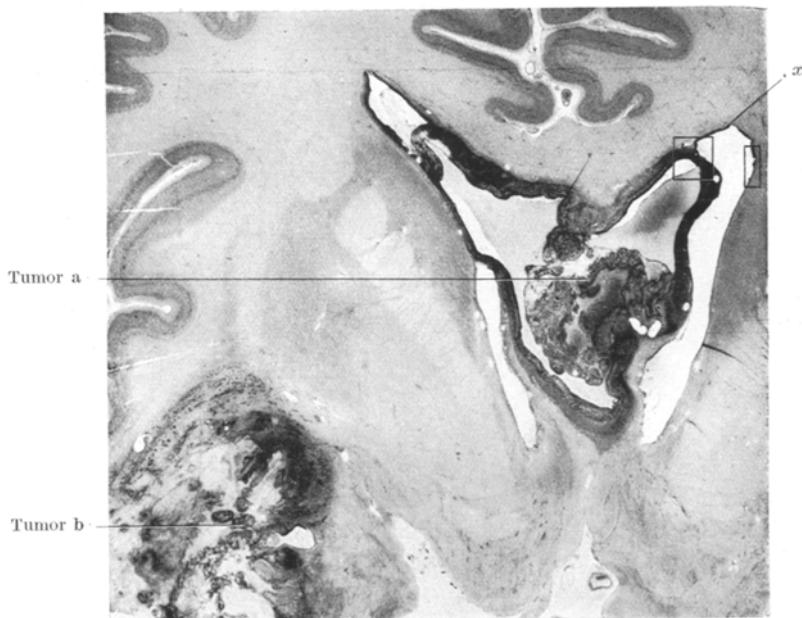


Abb. 2. Mei. 4052. Frontalschnitt. Beide Tumorknoten — welche Ausläufer derselben Geschwulst darstellen — sind gut begrenzt. Tumor a ist cystisch, Tumor b ist mehr solide. Bei x Tumorpolder auf der Ventrikelwand, von Tumor a ausgehend. Nissl. 1,8fach.

vom Vorderhorn bis zum vierten Ventrikel, wobei besonderes Gewicht auf eine serienmäßige Untersuchung gelegt wurde.

Abb. 1 zeigt das Bild der Ependymitis blastomatosa bei 4facher Vergrößerung¹.

1. Fall Mei. Nr. 4052. Abb. 2 ist ein nach *Nissl* gefärbter Übersichtsschnitt. Die beiden Tumorknoten *a* und *b*, die auf dieser Ebene getrennt erscheinen, hängen

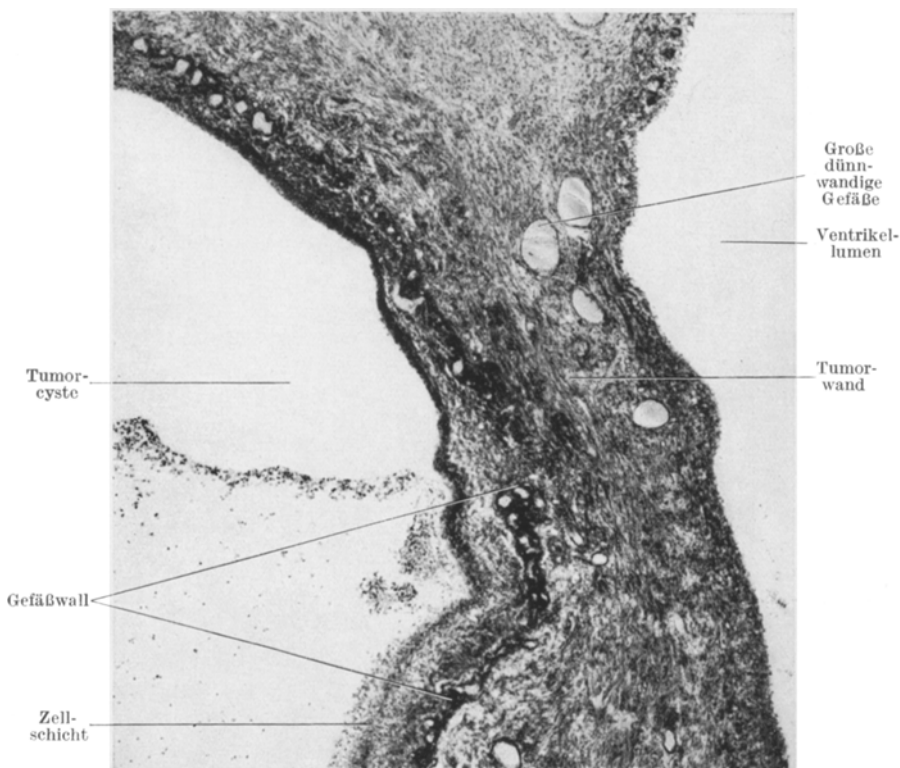


Abb. 3. Mei. 4052. Vergrößerung aus der Gegend des Quadrats von Abb. 1. Tumorzyste. Gegen die Tumorzyste zu liegt ein Wall gewucherter Gefäße, auf den eine breite gefäßlose Zellschicht folgt. *Nissl*. Etwa 42fach.

in Wirklichkeit zusammen, wie wir in der vorstehenden Arbeit ausgeführt haben. Das Gewebe von *b* ist zellreich, nicht allzu polymorph und von infiltrierender Wachstumsweise. Das durchschnittliche Aussehen der Tumorzellen ist folgendes: sehr dicht liegende kleine Elemente mit ovalem oder rundlichen hellen Kern, der häufig ein kernkörperchenartiges Gebilde erkennen läßt. An Stellen, wo die Zellen besonders dicht liegen, ist von Zelleib und Fortsätzen nichts zu erkennen. An anderen Stellen sieht man einen sehr dürtigen Zelleib, von dem Fortsätze ausgehen, durch welche die Zellen netzartig in Verbindung stehen. Das Gewebe macht einen ganz unreifen, man möchte sagen embryonalen Eindruck. Nirgends Mitosen. Gelegentlich Anzeichen einer amitotischen Teilung. Die Mitwucherung des Gefäßapparates ist eine besonders intensive, jedoch handelt es sich nicht um ein typisches

¹ Dieser Fall stammt aus der Wiener Universitäts-Nervenklinik (Prof. *Pötzl*).

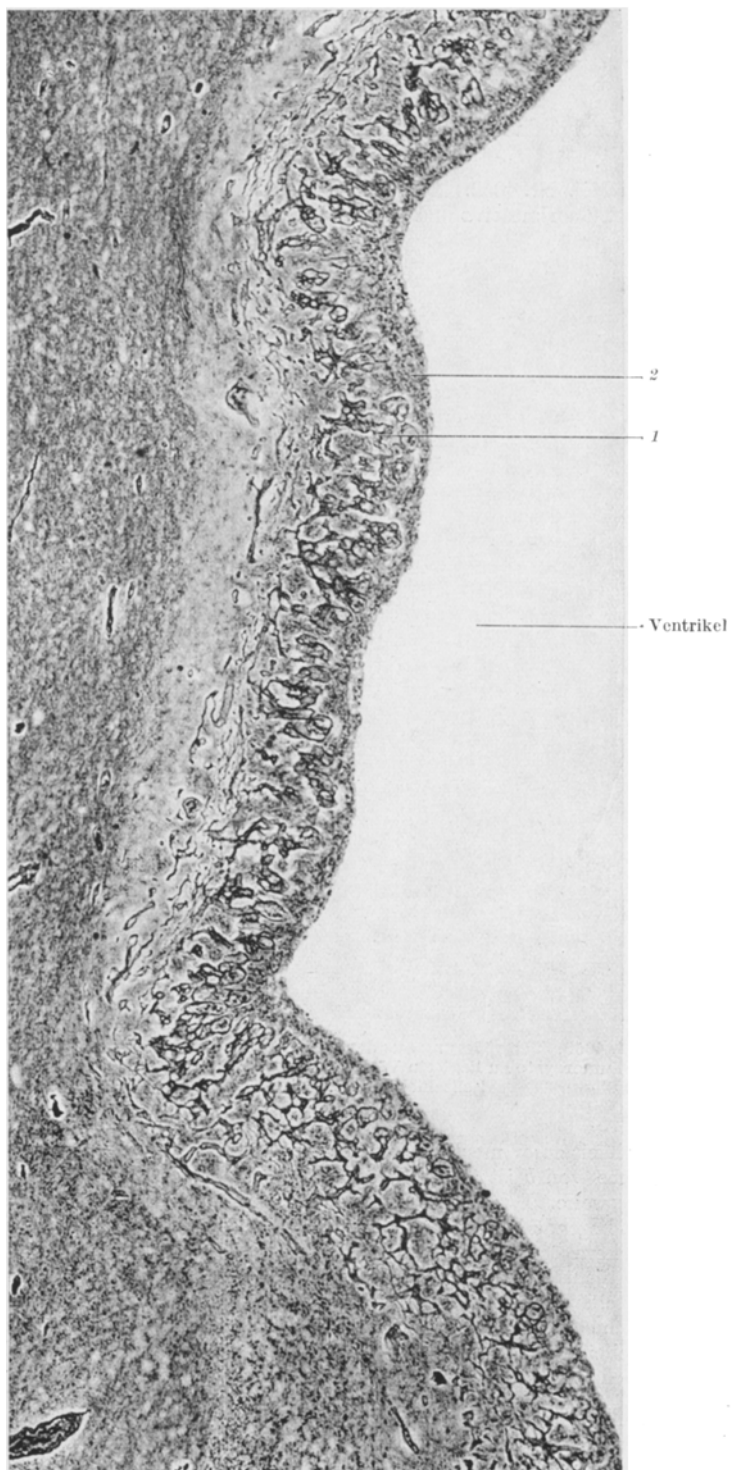


Abb. 4. Mei. 4052. Randgebiet der Tumorwand gegen den Ventrikel zu. Der Guirlande gewucherter Capillaren (1) liegt eine schmale gefäßlose Zellschicht (2) auf. Perdrau, 64fach.

„angioplastisches Gliom“ im Sinne *Scherers*: „glomerulusähnliche Gefäßknäuel“ (*Henschen, Scherer*) treten nur vereinzelt um Nekrosen und Cysten herum auf und sind nicht besonders schön entwickelt. „Capillarfelder“ (*Scherer*) kommen nicht vor. Als eine banale Reaktion kann die Gefäßwucherung unseres Erachtens aber keinesfalls aufgefaßt werden, da sie morphologisch weit von dem abweicht, was man z. B. um Erweichungen herum sieht. Die Wachstumszone an der Peripherie ist ziemlich schmal, so daß die Geschwulst im ganzen gut begrenzt erscheint.

Der cystische Tumor *a* hat sich auf Kosten des Septum pellucidum und des Fornix entwickelt. Er ist allseits von einer kompakten Randzone begrenzt und haftet an der Unterfläche des Balkens und links an der Oberfläche des Nucleus caudatus an. Im übrigen ragt er frei in das Ventrikellumen hinein, wobei die kompakte Randzone einen völligen Abschluß bildet. Die zelligen Elemente entsprechen denen von *b*. Abb. 3 ist eine Vergrößerung des Quadrates aus Abb. 2. Der freie Raum rechts ist Ventrikellumen, der Hohlraum links ist Tumorcyste. Das Gebilde in der Mitte ist die kompakte Tumorrowand. Neben dem außerordentlichen Zellreichtum fällt die Beteiligung der Gefäße auf. Zunächst sieht man einige große dünnwandige, quergeschnittene Lumina. Dann fällt auf der Seite der Cyste ein Wall von gewucherten, dicht stehenden kleinen Gefäßen auf. Auf diesen folgt gegen das Cystenlumen zu eine breite gefäßarme Schicht von dicht liegenden Tumorzellen. In gewisser Hinsicht ähnliche Verhältnisse finden sich an der gegen den Ventrikel gerichteten Seite der Tumorrowand. (Hier wird der Gefäßbefund aber erst im Silberbild deutlich.) Capillarwall und gefäßlose Außenzone bilden zusammen ein dichtes Polster als Grenze gegen den Ventrikel. Abb. 4 zeigt dieses Polster bei Anwendung der *Perdrauschen* Versilberung. Das Bild überrascht durch eine Guirlande (1) von gewucherten Gefäßschlingen, die alle untereinander netzartig in Verbindung stehen. Diese Guirlande beschränkt sich ausschließlich auf die schmale Randzone und läßt keine Fortsetzung in die Tiefe erkennen. Die Gefäßschlingen dringen auch nicht bis unmittelbar an die Oberfläche des Polsters vor, sondern es bleibt eine schmale gefäßlose Zone (2) frei, welche, wie das *Nissl*-Bild erkennen läßt, aus dicht liegenden kleinen Tumorzellen besteht.

Abb. 5 zeigt das Rechteck aus Abb. 2 bei stärkerer Vergrößerung, führt also in ein Gebiet außerhalb des Haupttumors, das aber mit diesem noch in Zusammenhang steht. Wir kommen damit zu den auffälligen Veränderungen an den Ventrikelwänden, von denen der Tumor begleitet ist. Schon mit bloßem Auge fiel vom Vorderhorn bis zum vierten Ventrikel ein bald fein granuliertes, bald grob verdicktes Aussehen auf. Die Hinterhörner waren von einem Gewebe austapeziert, das in Wülsten und Knoten in das Lumen hineinragte. Auf der Abb. 5 sieht man die Übergangsstelle vom Haupttumor zu den Ventrikelwandveränderungen. Oben liegt an Stelle des Ependyms ein dichtes Polster von Tumorzellen, das im Silberbild wieder die auf Abb. 4 dargestellten Capillarguirlanden enthält. Unten ist das erhalten gebliebene Ependym von einem Besatz größerer und kleinerer Excrescenzen unterbrochen, welche als Tumorknötchen anzusprechen sind. Serien ergeben, daß sie in keinem Zusammenhang mit dem Haupttumor stehen. Sie reichen auch niemals tiefer, in die subependymäre Zone, sind also ganz selbständig. Manchmal treten mehrere kleine zu einem größeren Konglomeratknötchen zusammen. Abb. 6 bringt eins der kleinen isolierten Tumorknötchen bei stärkerer Vergrößerung im *Nissl*-Bild. Es sitzt der von Ependym entblößten Stelle der Ventrikelwand pilzförmig mit breitem Stiel auf. Diese Knötchen enthalten dieselben Zellen, die auch im Haupttumor und in den Polstern vorkommen. Es sind auch hier kleine, blasse, oft mit einem nucleolusartigen Gebilde versehene Kerne. Wo ein Zelleib erkennbar ist, kann man Fortsätze nachweisen, die netzartig untereinander in Verbindung stehen. Die Tumorzellen hören bereits im Stiel des Knötchens auf und setzen sich nicht in das subependymäre Gewebe fort. Deutlich ist auf unserer Abbildung zu sehen, wie das Ependym zu beiden Seiten des Stiels aufhört. Abb. 7 bringt nun das Silberbild zu diesem

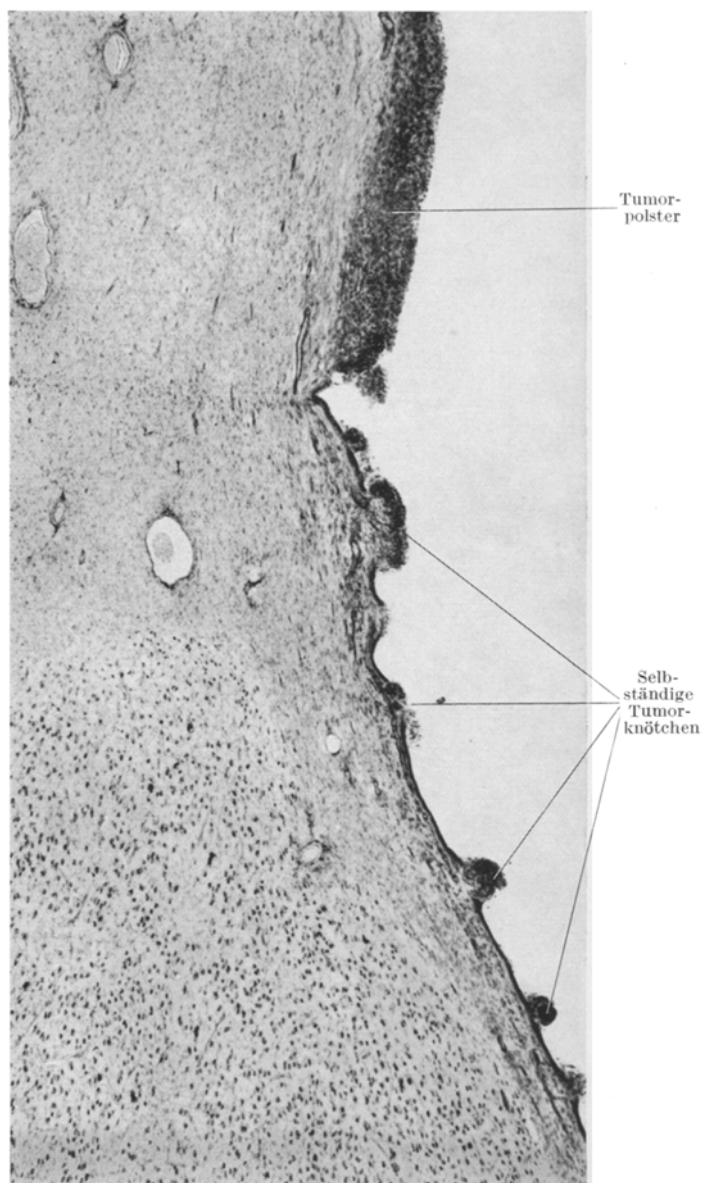


Abb. 5. Mei. 4052. Vergrößerung aus der Gegend des Rechtecks von Abb. 2. Oben Tumopolster auf der Ventrikelwand, welches, wie aus Abb. 2 ersichtlich, mit dem Tumor *a* in Zusammenhang steht. Unten selbstständige Tumorknötchen an der Ventrikelwand. Nissl. 41,6fach.

Knötchen: man sieht in demselben ein Gerüst aus netzartig gewucherten Capillarschlingen. Es bestehen einzelne Verbindungsweige mit den Gefäßen der subependy-

mären Schicht, welche aber nicht in diesem Sinne gewuchert sind. Es handelt sich hier um das nämliche Bild, das uns auch in den Polstern begegnet ist. Nur sind die Capillarnetze hier nicht flächenhaft, sondern knäueiförmig, entsprechend der runden Form der Knötchen angeordnet.

Dieses Bild der isolierten Tumorknötchen mit gewucherten Capillaren

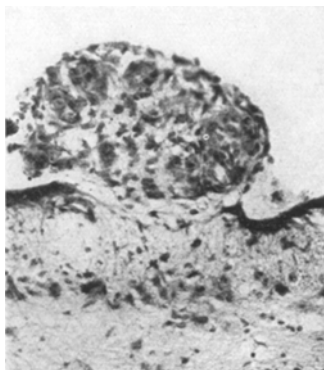


Abb. 6. Mei. 4052. Selbständiges Tumorknötchen aus Abb. 5. Es sitzt einer Ependymücke pilzförmig auf. Die Tumorzellen setzen sich nicht in das subependymäre Gewebe fort. Nissl. 135fach.

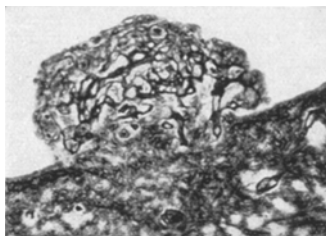


Abb. 7. Mei. 4052. Dasselbe Tumorknötchen im Silberbild. Man erkennt ein Konvolut netzartig gewuchelter Capillaren. Keine Gefäßwucherung in der Umgebung des Knötchens. Perdrau. 135fach.

wiederholt sich nun überall an den Wänden der Seitenventrikel. Es gibt kein Knötchen, das nicht diese Capillarwucherung aufweisen würde.

Vom dritten Ventrikel an caudalwärts ändert sich allerdings das Bild. Im Aquädukt und am Boden der Rautengrube finden sich Knötchen von ganz anderem Bau. Es handelt sich bei ihnen um den Befund der gewöhnlichen Ependymitis granularis, die ich in der Arbeit mit *Stroescu*¹ eingehend beschrieben habe. Ein solches Knötchen zeigt die Abb. 8. Das Ependym wird auch durch diese Granulationen unterbrochen. Sie sind ziemlich zellarm und meist locker gebaut. Tumorzellen finden sich in ihnen *niemals*. Im Silberbild fehlen die Capillarwucherungen völlig, wie das ja für die Ependymitis granularis charakteristisch ist (s. Abb. 15 der Arbeit mit *Stroescu*).



Abb. 8. Mei. 4052. Gliaknötchen in größerer Entfernung vom Haupttumor. Dasselbe enthält keine Tumorzellen. Nissl. 135fach.

2. Fall Spig. 119/35. Die zelligen Elemente des Haupttumors sind mannigfaltig in Form und Aussehen. Neben zahlreichen kleinen, wenig Cytoplasma enthaltenden Zellen mit ovalen Kernen kommen auch reichlich spindelförmige Elemente vor und verstreute Riesenzellen. Mitosen sind vorhanden. Viele dünnwandige Blutgefäße, besonders in den Randpartien, beherrschen das Bild. Sie bestehen aus einem von Bindegewebe umgebenen Endothel. Teilweise sind die Gefäße sehr groß und zeigen sackartige Erweiterungen. An seinem caudalen Pol ist der Tumor durch einen Grenzwall maximal erweiterter, nicht gewuchelter Gefäße gegen die Umgebung abgegrenzt.

An den Ventrikelwänden war schon bei der Betrachtung mit bloßem Auge stellenweise eine eigentümlich rauhe, griesige Oberfläche aufgefallen. Bei Lupenvergrößerung sah man fleckförmige Beläge und dichtstehende kleine Eruptionen. Letztere fanden sich vor allem in beiden Unterhörnern. Am Septum pellucidum und auf den beiden Thalami sah man nur vereinzelte Unebenheiten. Die Rautengrube zeigte sehr regelmäßig gebildete, glänzende, perlenähnliche kleine Knötchen. Dazwischen fielen jedoch derbere, fleck- und strangförmige Gebilde auf.

Bei der Darstellung der mikroskopischen Befunde wollen wir mit den Knötchen in den Vorderhörnern der Seitenventrikel beginnen. Die schon makroskopisch aufgefallenen Gebilde erwiesen sich als rein gliöse nicht blastomatöse Knötchen im Sinne der bei dem Fall Mei. zuletzt beschriebenen. Es handelt sich also um einfache Ependymitis granularis. Ganz andere Befunde ergab die Untersuchung der Unterhörner. Ein Ausläufer des Tumors kommt von unten, vom Mark her, an das Unterhorn heran, wobei die Ammonshornformation (auf dieser Höhe) verschont bleibt.

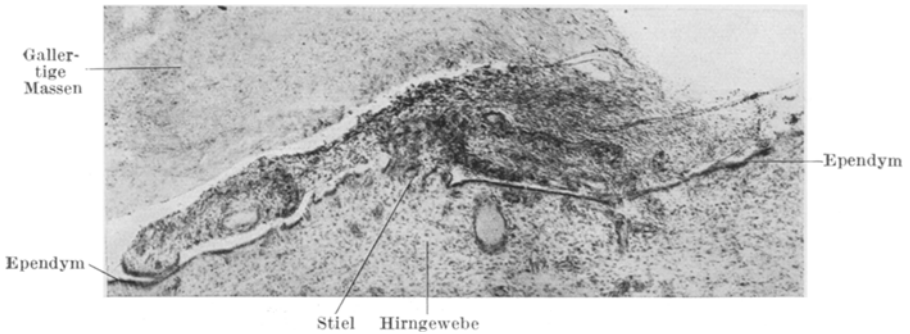


Abb. 9. Spig. 119/35. Der Wand des infiltrierten Hirngewebes sitzt ein flaches, breites Tumorknötchen gestielt auf. Mit seiner Oberfläche ragt es in gallertige, Zellen enthaltende Massen hinein. Nissl. 31,6fach.

Es erfolgt kein massiver Einbruch in den Ventrikel, vielmehr erreicht das Gewächs gerade die Ventrikelwand, wobei das darüberliegende Ependym nur auf kurze Strecken verloren geht. Durch die Ependymücken sieht man Tumorzellen in das Ventrikellumen gelangen. Ob es sich um Abschilferung oder aktive Auswanderung handelt, ist nicht zu entscheiden. Da im Unterhorn ungeformte gallertige Massen gefunden werden, ist es denkbar, daß Geschwulstzellen durch die Ependymücken in diese offenbar eiweißreichen Massen eingewandert sind. Betrachtet man die Ventrikelwand in der Gegend der „Einbruchspforte“ des Tumors, so findet man (Abb. 9), daß ein größeres Tumorknötchen von sehr unruhigem Aussehen auch wieder durch einen regelrechten Stiel, an den beiderseits Ependym anschließt, mit der Unterlage in Verbindung steht. Außer diesem Stiel bestehen noch durch einige kleine Ependymücken Verbindungen mit dem subependymären Gewebe. An der Oberfläche des Knötchens sieht man die schon vorher erwähnten gallertigen Massen. Bei diesem Knötchen, das unmittelbar neben der Einbruchspforte des Tumors liegt, könnte man sich vorstellen, daß es durch Auswanderung von Tumorzellen durch Ependymücken entstanden ist. Vielleicht dienten die offenbar eiweißreichen gallertigen Massen, die der Ventrikelwand anlagen, den Tumorzellen gewissermaßen als Nährboden. Bei den kleineren Tumorknötchen von Abb. 10 sind die im Längsschnitt getroffenen Gefäße mit glomerulusartiger Endigung im Ependymknötchen besonders auffällig. Auf Abb. 11 sieht man Tumorzellen enthaltende Massen, die dem Ependym aufliegen und durch mehrere Lücken mit der Unterlage

verbunden sind. Eine Gefäßwucherung fehlt, aber es liegt nahe, hier ein Vorstadium der späteren Knötchen zu vermuten.

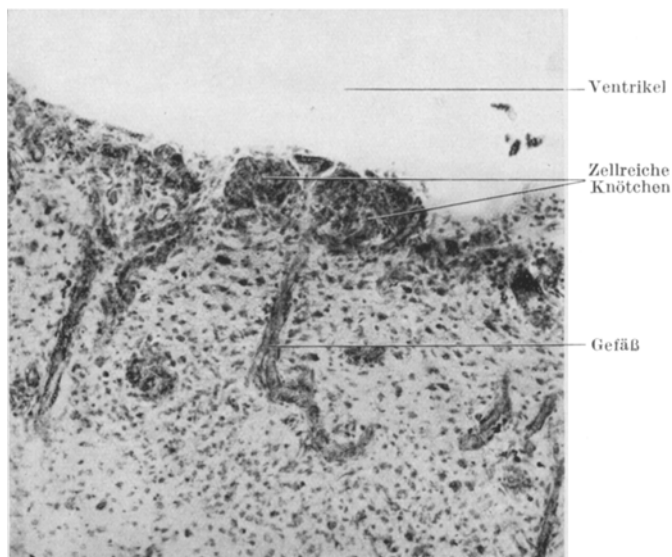


Abb. 10. Spig. 119/35. Kleine Tumorknötchen an der Unterhornwand mit gestreckten, infiltrierten, in das subependymäre Gewebe führenden Gefäßen, Nissl, 90fach.

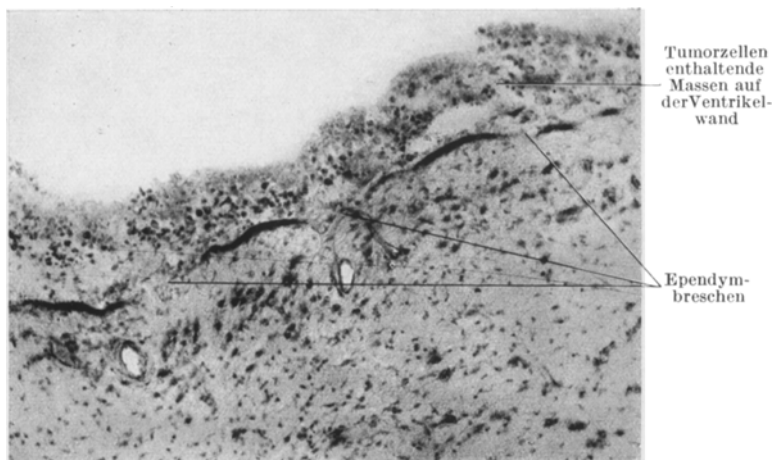


Abb. 11. Spig. 119/35. Tumormassen auf der Unterhornwand. An den Stellen der Ependym-lücken sind sie mit dem Hirngewebe verbunden. Nissl, 90fach.

Im Aquädukt und im vierten Ventrikel fand sich auch bei diesem Fall eine einfache Ependymitis granularis (Abb. 12).

3. Fall Schnei. 204/35. Dieser Tumor ist durch eine mächtige, ganz ungeordnete Gefäßwucherung ausgezeichnet. Auffällig sind die vielen kleinen, tiefdunkel

gefärbten Kerne. Mitosen sind zahlreich. Interessant sind Stellen, wo der Tumor mit dem Plexus verwachsen ist. Hier sind sogar Teile des Plexusgewebes vom Tumor eingescheldet, ohne daß die Plexuszellen irgendwie an der blastomatösen

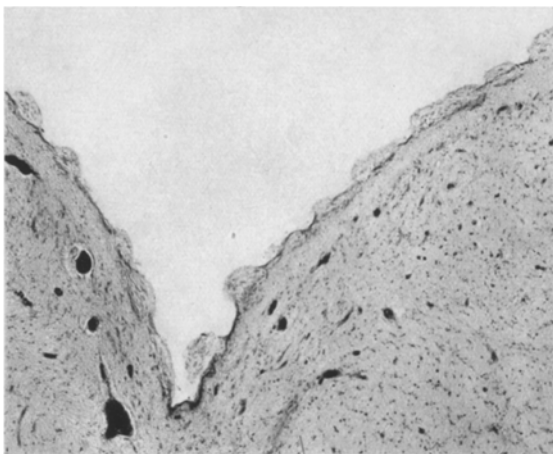


Abb. 12. Spig. 119/35. Ependymitis granularis des vierten Ventrikels, Nissl. 36fach.

Umwandlung teilnehmen würden (vgl. Abb. 6 der vorhergehenden Arbeit). Man kann gut verfolgen, wie die Anhaftungsstelle des Tumors an der medialen Ventrikelwand nach vorn zu immer schmaler wird. Sie beschränkt sich schließlich auf die

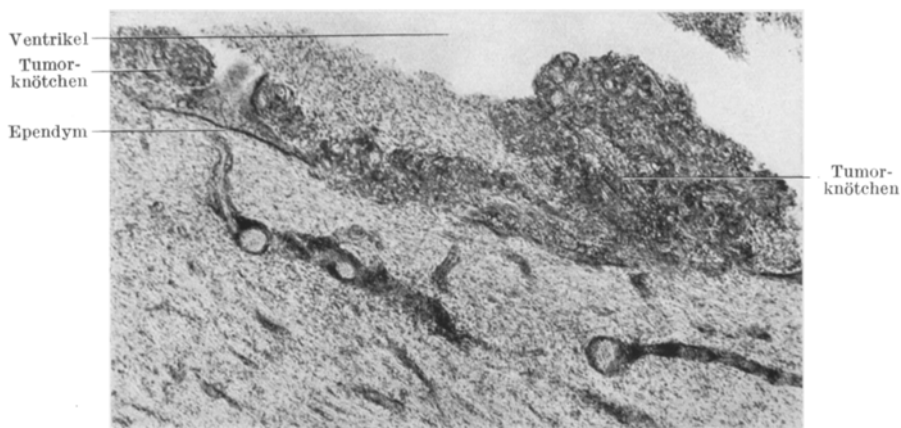


Abb. 13. Schnei. 204/35. Tumorknötchen aus der Nachbarschaft der Ansatzstelle des Tumors, Nissl. 55fach.

weit ausgezogene Taenie des Fornix. Das Septum und der Balken sind aber auch dort, wo keine Verwachsung mit dem Tumor vorliegt, blastomatös verändert. Und schließlich zeigt der tumortragende Seitenventrikel über große Strecken ein ähnliches Polster, wie es der Fall Mei. hatte. Dieses Polster baut sich wieder aus einer äußeren, kleinzelligen, gefäßlosen Zone und einem darunter liegenden Wall gewucherter

Capillaren auf. Isolierte Tumorknötchen werden nur vereinzelt an den Wänden des Seitenventrikels gefunden. (Abb. 13). Besonders eindrucksvoll ist wieder das Silberbild solcher Knötchen. Hier zeigt sich schön der Zusammenhang der gewucherten Capillaren in den Knötchen mit größeren subependymären Gefäßen (Abb. 14). (*Cairns* und *Russel* meinten bei der Beschreibung ihrer ventrikulären Knötchen, mit den subependymären Gefäßen bestehe offenbar kein Zusammenhang.) Der dritte Ventrikel, der Aquädukt und der vierte Ventrikel zeigen vereinzelte gliöse Granulationen im Sinne der Ependymitis granularis.

4. Fall Faß. 111/35. Auch hier handelt es sich um ein sehr gefäßreiches Gewächs, doch sind die Gefäße mehr gleichmäßig verteilt mit starker Neigung zu Blutungen.

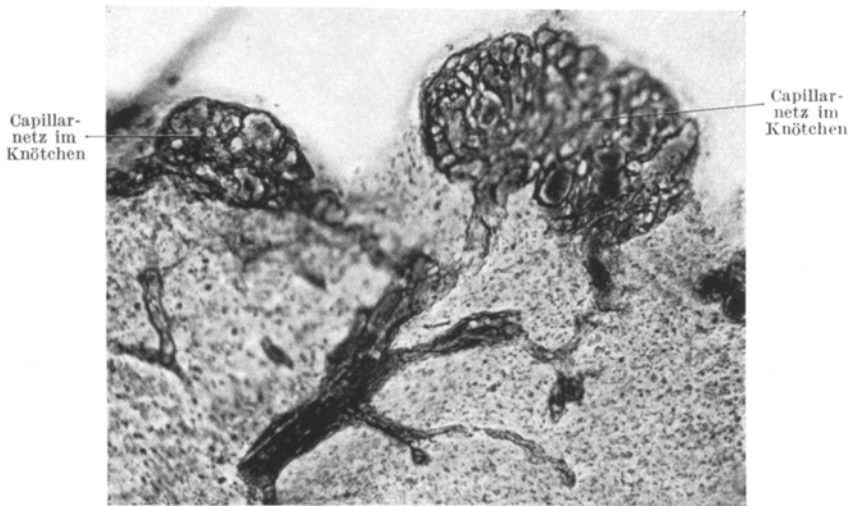


Abb. 14. Schnei. 204/35. Tumorknötchen aus der Nachbarschaft des Haupttumors im Silberbild. In den Knötchen Capillarnetze. Dieselben sind mit größeren Gefäßchen der subependymären Zone verbunden. Perdrau, 75fach.

Die vorwiegend blassen, ein Chromatingerüst zeigenden Kerne sind meist klein bis mittelgroß und verraten keine besondere Anordnung. Keine Mitosen. Selten sind an den Gefäßwandzellen stärkere Wucherungserscheinungen.

Tumorpelster greifen auch bei diesem Fall, vom Haupttumor ausgehend, auf die Ventrikelwand über, so daß man nur noch an wenigen Stellen Ependym findet. Die Polster zeigen wiederum nahe der Oberfläche einen Wall von gewucherten Gefäßen. Doch handelt es sich hier nicht um die zarten Capillarguirlanden wie bei den bisherigen Fällen, sondern um weitleumige, strotzend mit Blut gefüllte Gefäße, die auch nicht derart netzförmig untereinander verbunden sind (Abb. 15).

Bei dem kleinen Tumor in der Haube des Rautenhirns zeigt die Untersuchung, daß an seiner Oberfläche das Ependym größtenteils erhalten ist. Nur an einzelnen Stellen sieht man Lücken, durch welche Tumorgewebe mit Gefäßen teils knötchenförmig, teils in Form von Belägen hinauswuchert (Abb. 16). Das histologische Bild ist der Hauptgeschwulst sehr ähnlich. Der wesentliche Unterschied dieser Knötchen und Beläge zu den bisherigen Fällen besteht darin, daß es sich hier um ein Herauswuchern von Tumorgewebe aus der Tiefe handelt und somit ein Zusammenhang mit einem größeren Geschwulstknoten besteht. Isolierte Knötchen auf

unveränderter Unterlage werden nicht gefunden. Dagegen kommen wieder glöse Granulationen vor.

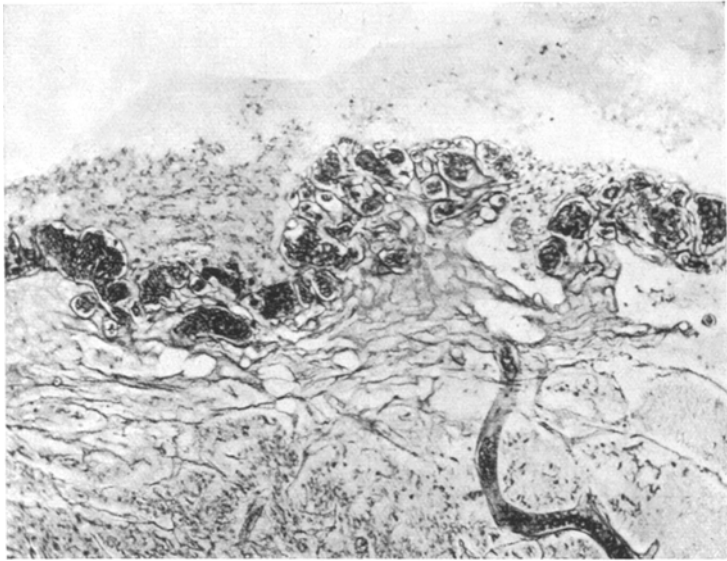


Abb. 15. Faß. 111/35. Tumropolster auf der Ventrikelwand. Einem Wall von gewucherten Gefäßen liegt eine lockere Zellschicht auf. Perdrau. 90fach.



Abb. 16. Faß. 111/35. Schnitt durch die Brücke. Hier tritt der zweite Tumorknoten an das Ependym heran und durchwächst es im Bereich einzelner Lücken. Die hinauswachsenen Tumormassen bilden eine dichte, flache Schicht auf der Ventrikelwand. Nissl. 90fach.

Fragen wir uns nun nach der Entstehung des kleinen Tumorknotens im Rautenhirn, so ist zunächst einmal zu betonen, daß er auf keinen Fall als Liquormetastase des Haupttumors anzusprechen ist. Auch ein kontinuierlicher Zusammenhang mit

dem Haupttumor besteht nicht, denn das Mittelhirn ist ja frei. Wir werden also hier zur Annahme einer multizentrischen Entstehung gedrängt.

5. Fall Eber. 6/35. Das Gewebe dieser Geschwulst weicht etwas mehr von den bisherigen Fällen ab. Im Hemisphärenmark hat es den Charakter eines rasch wachsenden protoplasmatischen Astrocytoms, wobei allerdings eine Beteiligung der Gefäßwandzellen an der Wucherung auffällt. Vorwiegend Astrocytomcharakter hat auch der occipitale Ausläufer der Geschwulst. Der Haupttumor im Septum pellucidum zeigt jedoch ein mehr polymorphes Bild. Hier finden sich ganz außerordentlich viele Gefäße, deren Wandzellen uns blastomatös verändert erscheinen. Nekrosen fehlen aber hier.

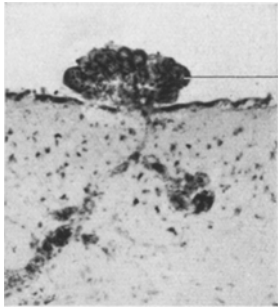
Tumorpolder an den Ventrikelwänden und isolierte kleine Tumorknötchen werden nicht gefunden. Die makroskopisch aufgefallenen Eruptionen am Ependym erwiesen sich ausschließlich als rein glöse Bildungen im Sinne der Ependymitis granularis. Im Aquädukt sieht man ungeformte Massen mit vereinzelter Zellen der Ventrikelwand anliegen. Der Charakter dieser Zellen ist nicht näher zu bestimmen. Vom Dach des vierten Ventrikels ragt ein runder, etwa erbsgroßer Tumor allseits frei in den erweiterten Ventrikel. Serienschnitte ergeben, daß dieses Geschwülstchen nur an circumscripiter Stelle mit dem Velum medullare posterius verwachsen ist und nirgends in Verbindung mit der Rautengrube tritt. An seiner Unterfläche ist es von einem Ependymüberzug bekleidet. Es handelt sich um ein kleinzelliges, sehr zellreiches Gebilde, das keine deutliche faserige Zwischensubstanz hat. Viele Zellen speichern reichlich Pigment. Das Ependym ist an der Wucherung unbeteiligt. Bezüglich der Genese dieses Tumorknötchens dachten wir zuerst an eine Liquor-metastase von der Hauptgeschwulst, aber der unversehrte Ependymüberzug, der die kleine Neubildung vom vierten Ventrikel abschließt, spricht dagegen. Der Sitz dieses Knötchens wird in der Literatur als häufiger Ausgangspunkt von Tumoren angegeben. Wir müssen also auch bei diesem Fall, wie beim vorhergehenden, ein plurifokales Wachstum für wahrscheinlich halten.

Die Fälle De. (3762), Eden. (8736), Bren.¹ und Schmi. (3204) wollen wir zusammenfassend betrachten. Auch sie boten auf dem frischen Schnitt das farbenprächtige Bild des Glioblastoma multiforme mit Blutungen, Nekrosen und Cysten. Bei Eden. waren die Cysten besonders groß und mit homogenen Massen gefüllt, die bei der Fixierung geronnen sind. Die Ventrikelwände zeigten bei allen diesen Fällen bei Betrachtung mit bloßem Auge eine Granulierung, die bei De. als „grob“ bezeichnet wird. Das Tumorgewebe der Hauptgeschwülste entspricht dem makroskopischen Eindruck. Bei De. fällt eine besondere Neigung zur Pseudorosettenbildung auf. Die Pseudorosetten enthalten im Zentrum ein Gefäß, dann folgt ein nekrotischer Hof und nach außen eine zirkuläre Anordnung der Zellen. Bei Schmi. beherrschen besonders ausgedehnte nekrotische Bezirke das Bild. Hyaline Degeneration der Gefäßwände, besonders derjenigen mittleren Kalibers, kommt massenhaft vor. Bei Eden. sieht man an den Rändern der großen Gallertcysten eine charakteristische Palisadenstellung der Zellen.

Die Granulierung der Ventrikelwände besteht bei De. im wesentlichen aus Knötchen der Ependymitis granularis. Es kommen aber subependymäre Infiltrationen um die Gefäße vor, an denen sich wohl auch Tumorzellen beteiligen. Im Bereich des rechten Unterhorns findet sich eine Andeutung von Tumorknötchenbildung, schön ausgebildete Formen kommen aber nicht vor. Auch bei Eden. liefert die Ependymitis granularis den Hauptanteil der Granulierung. In dem spaltförmigen dritten Ventrikel finden sich aber auch kleine echte Tumorknötchen,

¹ Bren. war ursprünglich in der vorstehenden topographischen Arbeit enthalten, wurde aber nachträglich aus äußeren Gründen entfernt.

die dem Bau der Hauptgeschwulst entsprechen, und die an einer Stelle zur Verklebung mit der gegenüberliegenden Wand führen. Bei Bren. dagegen kommen,

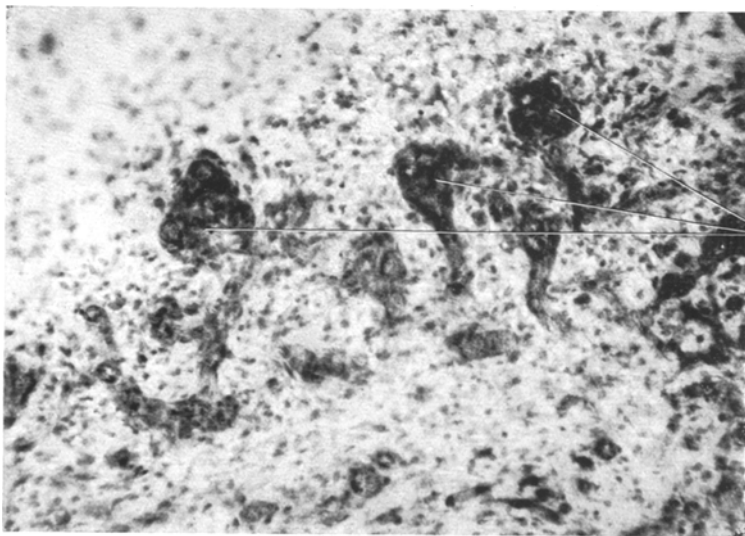


Tumorknötchen

Abb. 17. Schmi. 3204. Freistehendes Tumorknötchen aus dem Unterhorn. Nissl. 90fach.

besonders im Bereich der Hinterhörner, schön entwickelte Tumorknötchen mit Capillarnetzen vor. Bei Schmi. sieht man neben vereinzelt freistehenden Tumorknötchen (Abb. 17) auch subependymäre Ansammlungen von Tumorzellen um Gefäße. Diese infiltrierten Gefäße brechen stellenweise gegen das Ventrikellumen zu durch. In der Hauptsache wiederholt sich aber bei Schmi. ein Befund, den wir bei dem Rautenhirntumor des Falles Faß. erhoben haben. Die an den Ventrikel grenzende große Geschwulst ragt durch einzelne kleine Ependymücken in Form von Wärzchen in das Ventrikellumen. Diese Wärzchen lassen die Wand granuliert erscheinen, es handelt sich dabei aber nicht um selbständige Tumorknötchen, sondern um Vorstülpungen der Hauptgeschwulst. Neben den blastomatösen Veränderungen findet sich Ependymitis granularis.

Der 10. Fall (Grae. 34,4)¹ ist nicht in der vorhergehenden Arbeit enthalten, da wir nicht genügend Material zur topographischen Analyse hatten. Die



„Glomerulus-ähnliche“ Gefäßknäuel

Abb. 18. Grae. 34,4. Glomerulusähnliche Gefäßknäuel im Randgebiet des Haupttumors. Nissl. 135fach.

Geschwulst ist als „linksseitiger Schläfenlappentumor“ gekennzeichnet. Die Wände beider Seitenventrikel sind feingranuliert, während der vierte Ventrikel eine Verdickung des Bodens der Rautengrube erkennen läßt. Bei Betrachtung des Tumor-

¹ Aus der Sammlung von Prof. Hallervorden.

gewebes der Hauptgeschwulst fallen die schön ausgebildeten „glomerulusähnlichen Gefäßknäuel“ auf, die sich in den Wachstumszonen und um die Nekrosen herum finden (Abb. 18).

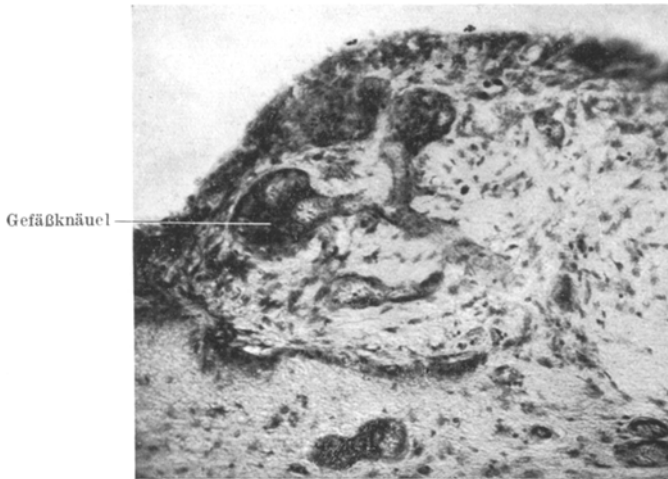


Abb. 19. Grae. 34,4. Tumorknötchen an der Wand des Seitenventrikels mit Gefäßschlingen im Innern. Nissl. 135fach.

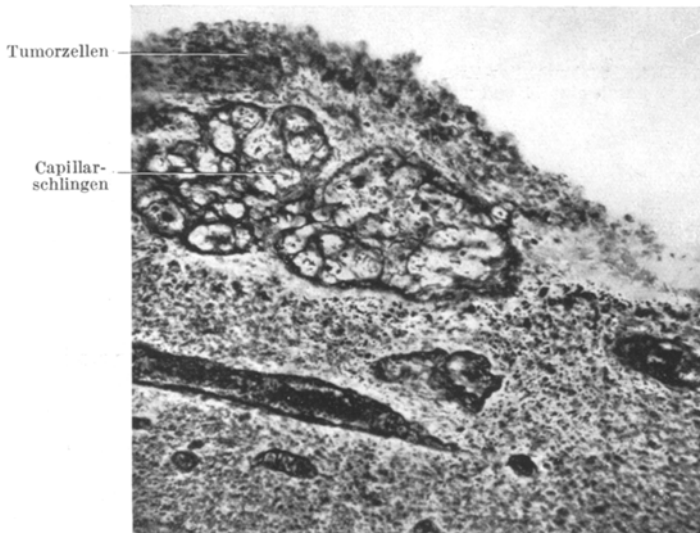


Abb. 20. Grae. 34,4. Capillarnetze in einem ähnlichen Tumorknötchen an der Wand des Seitenventrikels. Perdrau. 135fach.

Die Knötchen an den Wänden der Seitenventrikel erweisen sich bei der Untersuchung als Tumorknötchen. Die Abb. 19 zeigt ein solches miliäres Geschwülstchen, in dem man deutlich gestielte Gefäßknäuel erkennt. Andere Knötchen

zeigen auf Silberbildern ganz ähnliche Capillarnetze wie die früheren Fälle (Abb. 20). Es werden aber auch subependymäre Tumorzellnester gefunden (Abb. 21), die den

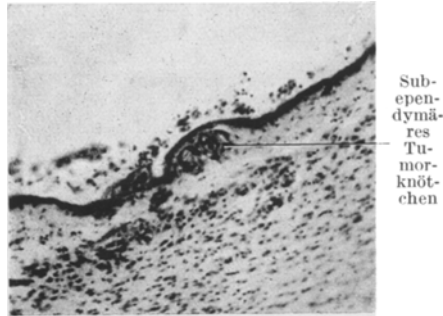


Abb. 21. Grae. 34,4. Subependymäres Knötchen (sehr selten). Nissl. 90fach.

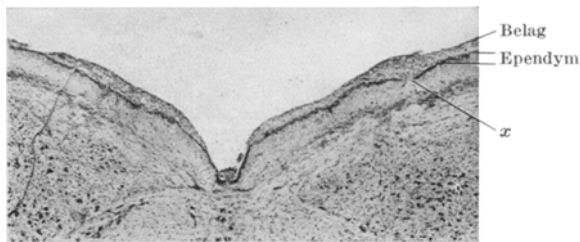


Abb. 22. Grae. 34,4. Flächenhafter Tumorbelag auf dem Boden der Rautengrube. Bei x ein durch eine Ependymücke ziehendes Gefäß. Nissl. 18fach.

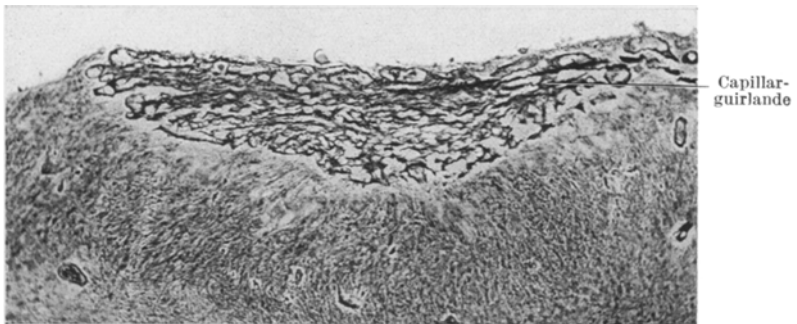


Abb. 23. Grae. 34,4. Der Tumorbelag auf der Rautengrube im Silberbild. Die Capillarschlingen beschränken sich streng auf das Tumorgewebe und greifen nicht auf die Nachbarschaft über. Perdrau. 72fach.

Bildern von *Kino*¹ sehr ähnlich sind. Manche von diesen subependymären Tumorzellnestern brechen gegen die Oberfläche zu durch. Der Boden der Rautengrube ist wie ausgegossen durch Beläge, die sich als Tumorgewebe erweisen (Abb. 22). Diese Beläge stehen durch Ependymücken mit der Unterlage in Verbindung.

¹ *Kino*: Z. Neur. 160, 297 (1938).

Bei α sieht man ein kleines Gefäß durch eine Ependymücke in die Auflagerungen ziehen. Das Silberbild (Abb. 23) zeigt in denselben wieder die Guirlanden gewucherter Capillaren, wie wir sie bei unseren anderen Fällen nachgewiesen haben. Im dritten Ventrikel und im Aquädukt findet sich hier und dort ein glöses Knötchen im Sinne der Ependymitis granularis.

Tabelle der Befunde.

Name	Gewebe der Hauptgeschwulst	Ventrikelwand-Tumorpolster	Capillarguirlanden	Ventrikuläre Tumorknötchen	Capillarknäuel in Tumorknötchen	Ependymitis granularis	Besonderes
Mei.	Glioblastoma multifforme	+	+	+	+	+	
Spig.	desgl.	—	—	+	+	+	
Schnei.	„	+	+	+	+	+	
Faß.	„	+	+	nicht freistehend	+	+	zweiter Tumor im Rautenhirn
Eber.	Glioblastoma multifforme, teilweise Astrocytomcharakter	—	—	—	—	+	zweiter Tumor am Velum med. post.
De.	Glioblastoma multifforme	—	—	andeutungsweise	—	+	
Bren.	desgl.	+	+	+	+	+	
Eden.	„	—	—	+	+	+	
Schmi.	„	—	—	+	+	+	
Grae.	„	+	+	+	+	+	

Ergebnis.

Unsere Fälle, die wir in der vorhergehenden Arbeit zu einer topographischen Sondergruppe der Großhirn geschwülste zusammenfaßten, gehören gewebsmäßig in das große Gebiet des Glioblastoma multifforme. Makroskopisch bieten sie auf der Schnittfläche mit ihren Blutungen, Nekrosen und Narben das farbenprächtige Bild, welches für diese Gruppe weitgehend charakteristisch ist. Mikroskopisch ist die Mannigfaltigkeit der Geschwulstzellen bemerkenswert. Besonders interessant ist der Gefäßbindegewebsapparat dieser Geschwülste¹. Wir finden einmal einfache Gefäßwucherungen, sackartige Erweiterungen und Gefäßwandproliferationen. Zum anderen treten „Grenzwälle“ maximal erweiterter, nicht gewucherter Gefäße zwischen der Geschwulst und dem gesunden Gewebe auf. In dieser Randzone finden sich ferner häufig die aus der

¹ Lebhaftige Wucherungserscheinungen von seiten des Gefäßbindegewebes können nicht nur im Glioblastoma multifforme, sondern auch bei anderen Gliomarten vorkommen.

Literatur bekannten „glomerulusähnlichen Gefäßknäuel“. Diese kommen auch um die Nekrosen herum vor, dagegen trifft man sie mitten im Geschwulstgewebe nur vereinzelt an. In den vom Tumor ausgehenden „Polstern“ auf der Ventrikelwand fanden sich in allen Fällen Guirlanden von netzartig miteinander verbundenen gewucherten Capillaren.

Diese von uns als „Polster“ bezeichneten flächenhaft ausgebreiteten Tumorbeläge auf den Ventrikelwänden fanden wir in 5 von unseren Fällen.

Die Durchsicht der Literatur ergibt, daß dieses flächenhafte Wachstum entlang den Ventrikelwänden gar nicht so selten ist, wie etwa *Nigris* (1933) meint. *Nigris* ist der Ansicht, sein Fall stelle „wegen der Zerstörung und Ersetzung des Ependymepithels durch das Geschwulstgewebe ein Unikum in der Literatur dar“. Der *Nigrissche* Fall betrifft einen Tumor des dritten Ventrikels, der sich in eine unregelmäßig höckrige Schicht fortsetzt, welche die Ventrikelfläche bedeckt. Nach dem cytologischen Befund spricht er von „ependymo-gliärer Spongionatose“. *Ford* und *Muncie* teilen drei Fälle mit, die in diese Wachstumsgruppe gehören. Bei dem ersten handelt es sich um einen kleinen Tumorknoten im dritten Ventrikel, der in direktem Zusammenhang mit einem Tumorbelag der Ventrikelwände steht. Das Ependym ist völlig durch Tumorgewebe ersetzt. Die Dicke dieses Tumorpolsters beträgt wenige Millimeter bis zu einem Zentimeter. Durch Ependymücken steht es mit dem subependymären Gewebe in Verbindung (Gliafasern). Das Gewebe ist wenig vascularisiert. Man gewinnt den Eindruck, als ob es so frisch und lose ist, daß seine Tumorzellen beständig mit der Liquorflüssigkeit abgespült werden können, auf diese Weise neue Depots bildend. Die beiden anderen Fälle betrafen ebenfalls kleine Tumorknoten des dritten Ventrikels, von denen ausgehend sich das Tumorgewebe entlang den Ventrikelwänden ausdehnte. In einem dieser Fälle wurde von anderer Seite nach dem makroskopischen Bild die Diagnose „Ependymitis“ gestellt. *Hildebrandt* fand bei einem harten, faserreichen, infiltrierenden Tumor der Medulla oblongata die Wände der Hirnkammern in eine weiche, zellreiche „Gliosarkommasse“ umgewandelt. Auch *Bodechtel* und *Schüler* betonen, daß sie neben anderen Formen den „intraventrikulären Ausbreitungsmodus per continuitatem“ sahen. Die bisher genannten Fälle, deren Aufzählung keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt, haben mit den unsrigen gemeinsam, daß immer ein deutlich umschriebener Haupttumor vorhanden ist, mit dem die Tumorpolster der Ventrikelwände zusammenhängen. Dieses trifft nicht zu bei *Pfeiffers* ependymärem Gliom, wo die „Ependymfläche des gesamten Kanalsystems des Gehirns in eine Geschwulstmasse verwandelt“ wird. Auch bei dem Fall von *Naville* waren alle Ventrikelwände gleichmäßig von einer sehr reich vascularisierten Tumorgewebsdecke bekleidet, ohne daß ein Haupttumor vorhanden gewesen wäre.

Eine reiche Vascularisierung des Tumorgewebes der Ventrikelwände wird nur von *Naville*¹ angegeben, während *Ford* und *Muncie* betonen, daß ihre Tumorpolder gefäßarm sind. Bei den anderen Fällen erfahren wir nichts Näheres über das Verhalten der Gefäße.

Neben derartigen, in unseren Fällen immer von den Haupttumoren ausgehenden Tumorbekleidungen der Ventrikelwände, zeigten unsere Gehirne alle mehr oder minder reichlich *Knötchen der Ventrikelwände, die keinen unmittelbaren Zusammenhang mit den großen Geschwülsten hatten*. Bei der histologischen Untersuchung ergab sich, daß hierbei Veränderungen verschiedener Art vorlagen. Bei 7 Fällen bestand die *Granulierung aus miliaren echten Tumorknötchen*. Bei 3 Fällen handelt es sich ausschließlich um die einfache Ependymitis granularis. Aber auch die Fälle mit den Tumorknötchen wiesen in manchen Abschnitten des Ventrikelsystems außerdem *Ependymitis granularis* auf. Wir bezeichnen die aus miliaren Tumorknötchen bestehende Granulierung der Ventrikelwände als *Ependymitis blastomatosa*. Diese Bezeichnung wählen wir aus zwei Gründen. Einmal, weil das makroskopische Bild der mit perlenähnlichen winzigen Knötchen übersäten Ventrikelwände (Abb. 1) ein Pendant zur Ependymitis granularis darstellt und erst die histologische Untersuchung den blastomatösen Charakter aufdeckt. Zum anderen sehen wir hier ein Ereignis, das für die inneren Liquorwege dasselbe bedeutet wie die Meningitis carcinomatosa oder tumorosa für die äußeren. (Ebenso wie die infektiöse Meningitis meist von einer Ependymitis begleitet wird, ist auch die blastomatöse Meningitis häufig mit einer Ependymitis blastomatosa vergesellschaftet.) Cytologisch sind die kleinen Geschwülstchen der Ependymitis blastomatosa den großen Hauptgeschwülsten sehr ähnlich. Nur finden sich in ihnen, da sie ja Frühstadien darstellen, niemals Blutungen, Nekrosen oder Narben. Am interessantesten ist die Beteiligung des Gefäßbindegewebes. *Auch die nur mikroskopisch sichtbaren Geschwülstchen der Ependymitis blastomatosa weisen bereits ein aus gewucherten Capillaren bestehendes Netz- und Schlingenwerk auf, das im Silberbild sehr deutlich hervortritt. Dieser Befund ist, soweit uns bekannt, neu. Daß er mehr bedeutet als bloße Organisation, geht aus dem Vergleich mit der Ependymitis granularis besonders klar hervor.* Dort sieht die Beteiligung des Gefäßapparates ganz anders aus, wie *Stroescu* und ich nachgewiesen haben. Die gliösen Knötchen der Ependymitis granularis, die nach unserer Meinung das Produkt einer Organisation von Exsudaten auf der Ventrikeloberfläche darstellen, sind gefäßarm, sie enthalten nur vereinzelte kleine Gefäßchen ohne jegliche Wucherungserscheinungen, und niemals sieht man in ihnen das zierliche Capillarnetz wie in unseren Blastomknötchen. Endlich konnten wir noch bei einem Fall, bei welchem es sich einwandfrei um Organisation handelt, die Gefäßbeteiligung unter-

¹ Keine Silbermethoden.

suchen. Ein zu Lebzeiten des Kranken geplatztes Epidermoid (Cholesteatom) hatte seinen Inhalt in die Ventrikel entleert¹. Ein Teil des Detritus hat sich auf dem Boden der Rautengrube abgesetzt und wurde durch Gliazellen von der subependymären Schicht her organisiert. Abb. 24 zeigt diesen teils flächenhaften, teils knötchenförmigen Belag auf der Rautengrube. Die Gefäßbeteiligung ist dabei nur spärlich und nirgends findet sich eine Bindegewebswucherung wie wir sie bei der Ependymitis blastomatosa beschrieben haben.

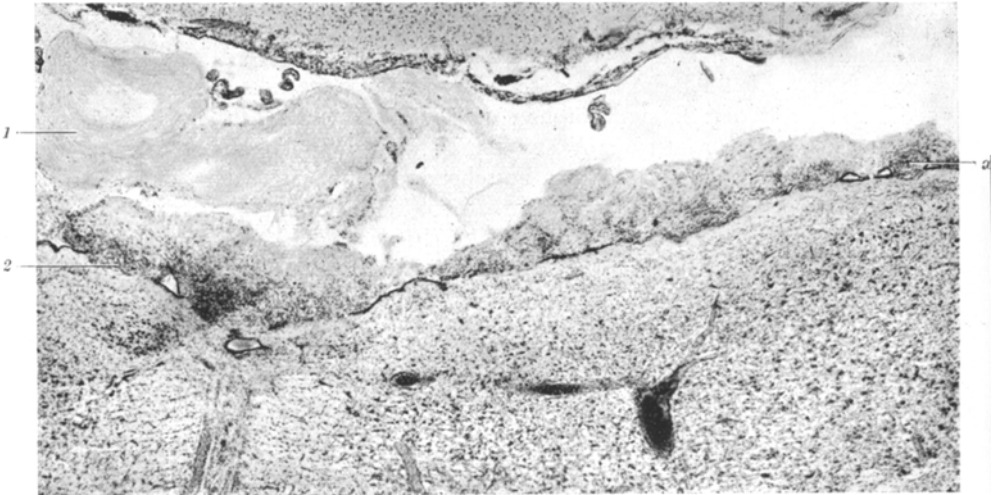


Abb. 24. Detail eines Falles mit zu Lebzeiten geplatztem Epidermoid. Der Boden der Rautengrube ist mit in Organisation befindlichem Detritus bedeckt. Die Organisation wird von Gliazellen geleistet. Das Ependym zeigt größere und kleinere Lücken. 1 Detritus. 2 Ependymlicke. Bei *x* beginnende Knötchenbildung im Sinne der Ependymitis granularis als Endzustand der Organisation. Keine Alteration der Gefäße. Nissl. 25fach.

Die Gefäßwucherung in den isolierten Tumorknötchen der Ependymitis blastomatosa entspricht den Bindegewebsstrukturen in den Wucherungszonen der zugehörigen Hauptgeschwülste und im Ventrikelwandpolster. Wir neigen daher zu der Auffassung, daß es sich um ein zur Geschwulst gehöriges Wachstum handelt. (Frühere Bearbeiter haben solche Fälle als „Angiogliome“² im Sinne von Mischgeschwülsten gekennzeichnet. Auch der alte Name „Gliosarkom“ wollte die zusammengesetzte Natur dieser Geschwülste kennzeichnen.)

Bevor wir nun auf die Genese unserer Ependymitis blastomatosa näher eingehen, bringen wir einige hierher gehörende Fälle aus dem

¹ Aus der Sammlung von Prof. Hallervorden.

² Auf weitere Bedeutungen des Begriffes „Angiogliom“ können wir hier nicht eingehen (s. Roussy und Oberling u. a.).

Schrifttum und deren Deutungen. Die Bezeichnung in der Literatur ist meist „Liquormetastasen“.

Miliare Tumorknötchen an den Ventrikelwänden („Liquormetastasen“) im Schrifttum.

a) Medulloblastome. Auf die besondere Häufigkeit von Liquormetastasen bei Medulloblastomen, allerdings vorwiegend in den äußeren Liquorräumen, machten *Bailey* und *Cushing* wiederholt aufmerksam. *Cairns* und *Russel* fanden bei einem Medulloblastom des Kleinhirns an den Wänden der Seitenventrikel und des dritten Ventrikels Tumorgewebe, das teils knötchenförmig, teils in Längswülsten in das Lumen hineinragte. Histologisch entsprach es dem Aufbau des Haupttumors. Bei einem anderen Medulloblastom des Kleinhirnwurms fanden sich ebenfalls in den Seitenventrikeln und im dritten Ventrikel Tumorknötchen, die cytologisch dem Haupttumor entsprachen. Außer Ventrikelknötchen sah man subependymär gelegene kleine Ansammlungen von Tumorzellen, über denen sich Lücken im Ependym befanden. Die Verfasser nehmen an, daß durch solche Ependymrupturen die Tumorzellen aus dem Liquor in das subependymäre Gewebe gelangt seien.

Von den sechs Fällen *Kindlers* betreffen vier Medulloblastome. Das eine, vom Dach des vierten Ventrikels ausgehende, hatte Metastasen am Ependym des dritten und vierten Ventrikels gesetzt, die nur mikroskopisch erkennbar waren. Ein ausgedehntes Medulloblastom des Kleinhirns, das in den vierten Ventrikel durchbrach, war von stecknadelkopf- bis linsengroßen Tumorknötchen in beiden Seitenventrikeln, beiden Unter- und beiden Hinterhörnern begleitet. Der Aquädukt war erweitert und von reichlich mit Blut untermischten Tumorpartikeln ausgefüllt. Bei einem weiteren Fall, einem Medulloblastom¹ der linken medialen Seite des Schläfenlappens, der in die Stammganglien reichte, saßen auf dem Ependym der Rautengrube und des Aquädukts kleine metastatische Tumorknötchen. Bei einem weit in die Stammganglien reichenden Temporallappentumor, der „am meisten Ähnlichkeit mit einem Medulloblastom“ hatte, fanden sich am Ependym sämtlicher Ventrikel, besonders der Rautengrube, hirsekor- bis erbsgroße Metastasen.

Unter den acht Fällen von *Bodechtel* und *Schüler* waren sieben als Medulloblastome anzusprechen. Die Verfasser halten die kleinen Blastomknötchen an den Wänden der inneren Liquorwege, von denen die Tumoren begleitet waren, für „Implantationsmetastasen“ und geben als Lieblingslokalisation derartiger Implantate des Recessus opticus des dritten Ventrikels und die Ventrikelrinne der Rautengrube und des Aquädukts an. Bei fast allen Fällen bestand gleichzeitig eine Metastasierung in die äußeren Liquorräume. In der Mitteilung von *T. Werner*, ebenfalls aus der *Petteschen* Klinik, betreffen zwei Fälle Medulloblastome. Bei dem einen saß der Haupttumor im rechten Corpus restiforme. Die als Liquormetastasen angesprochenen kleinen Tumorknötchen fanden sich in beiden Vorderhörnern, in den Hinterhörnern, im Recessus opticus des dritten Ventrikels und in der Rautengrube.

b) Einfach als Gliome gekennzeichnete Fälle. *Schminke* fand bei einem Tumor des Kleinhirnmarkes, der an das Ependym der Rautengrube herantrat und mit diesem verwachsen war, an der Innenfläche der Seitenventrikel multiple, hanfkorngroße, glasige Prominenz. Der Gewebscharakter des Kleinhirntumors war der eines zellreichen, faserarmen Glioms. Die kleinen Knötchen an den Wänden der Seitenventrikel bestanden teils aus ebenfalls zellreichem, faserarmen, teils aus „glioblastischen“ Gewebe, das sich aus perivascular angeordneten Kerninseln und Nestern zusammen setzte. *Schminke* meint, daß von dem in den vierten Ventrikel

¹ Die Diagnose ist nicht ganz sicher.

hineinragenden Teil des Kleinhirntumors Geschwulstelemente in die Seitenventrikel verschleppt wurden, wo sie sich im Ependym ansiedelten.

Almeida Dias berichtet über einen Fall (8jähriges Kind), bei dem sich neben einem echten, unreifen Epiphysentumor ein kleinzelliges Gliom am Boden des vierten Ventrikels fand. An allen Ventrikelwänden sah man zahlreiche, winzige Tumorknötchen. Dieselben entsprachen histologisch dem Gliom am Boden des vierten Ventrikels. Verfasser nimmt an, daß es von diesem Gliom aus zu einer Aussaat gekommen ist, da dasselbe in den vierten Ventrikel hineinragte und an seiner Oberfläche mit Sicherheit versehrt war. Ermöglicht wurde diese dem Liquorstrom entgegengesetzte Aussaat wahrscheinlich durch Liquorstauung infolge Verschluss des Foramen Magendie.

c) Glioblastoma multiforme. Auf dem Wege des inneren Liquors metastasierende Glioblastome wurden in jünster Zeit von *Bodechtel* und *Schüler* sowie von *T. Werner* mitgeteilt. *Bodechtel* und *Schüler* hatten, wie schon gesagt, unter ihren acht Fällen sieben Medulloblastome und ein Glioblastoma multiforme. Bei den drei Fällen von *T. Werner* befand sich ein Glioblastoma multiforme.

Hierher gehört wahrscheinlich auch ein als Sarkom bezeichneter Tumor des dritten Ventrikels mit Metastasen im vierten Ventrikel von *G. Meyer* (1899). Die bis linsengroßen Knötchen boten cytologisch dasselbe Bild wie der Haupttumor. Verfasser spricht diese Knötchen als „auf dem Wege des Liquor cerebrospinalis entstandene Metastasen“ an.

d) Neuroepitheliom. Aus dieser Gruppe wird ein Fall von *Cairns* und *Russel* mitgeteilt. Es handelt sich um ein Neuroepitheliom des linken Auges, bei dem neben einem unmittelbaren Übergreifen des Tumors auf das Chiasma und den rechten Opticus an den Wänden aller Hirnventrikel Tumorknötchen gefunden wurden, die der Art nach dem Haupttumor entsprachen.

e) Meningeom. *Haeger* fand sogar bei einem Meningeom kleinste Tumorknötchen an den Wänden der Seitenventrikel. Schon makroskopisch war ihm am Ependym eine Granulierung aufgefallen, die an die Ependymitis granularis erinnerte. Mikroskopisch ergab sich aber, daß es sich um winzige Blastome handelte. *Haeger* stellt sich vor, daß aus den Subarachnoidalräumen Tumorzellen mit dem Liquor in die inneren Liquorräume verschleppt wurden und sich dort implantierten. An einigen Stellen meint er sogar zu sehen, wie Tumorzellen sich durch das zerstörte Ependym in die Hirnsubstanz eingruben.

f) Pinealom. *Alajouanine*, *Hornet* und *Thurel* sahen bei einem Pinealom die Wände des Aquädukts, des dritten Ventrikels und der Seitenventrikel mit oberflächlichen Metastasen besetzt, die sie als Aussaat auf dem Liquorwege betrachten.

g) Ependymom. Ein auf dem Liquorwege metastasierendes Ependymom wurde von *Ostertag* mitgeteilt.

h) Unklassifizierte Fälle. *Pels-Leusden* sah bei einem Tumor des Lendenmarks, der die weichen Häute des Rückenmarks bis zur Hirnbasis infiltriert hatte, am Ependym der Seitenventrikel kleine Vorsprünge von weißlicher Farbe und derber Konsistenz. Er meint, daß infolge der Stauung Geschwulstelemente auf dem Wege des Liquors gegen den Strom verschleppt wurden und sich dann in den Seitenventrikeln ansiedelten.

Schreder fand bei einem Kleinhirntumor, der mit dem Boden des vierten Ventrikels verwachsen war, am Ependym der Seitenventrikel zahlreiche, warzenartige, in den Ventrikel vorspringende Erhebungen, die runde Knötchen von Pfefferkorn- bis Kleinbohnengröße darstellten. Diese Knötchen, die zunächst den Gedanken an Ependymitis granularis aufkommen ließen, haben diese Vermutung bei der histologischen Untersuchung nicht bestätigt. Sie müssen vielmehr wegen ihres Aufbaus, ihres umschriebenen Charakters und ihres geschwulstmäßigen Wachstums als echte Tumoren aufgefaßt werden. *Schreder* denkt sich die Entstehung so, daß

von dem in den vierten Ventrikel hineinragenden Teil des Kleinhirntumors Zellelemente losgeschwemmt und durch den Liquor verschleppt wurden. In dem nach seiner Meinung schon vorher geschädigten Ependym konnten sich diese Tumorzellen dann ansiedeln.

Kindler teilt einen cystischen Tumor des rechten Schläfenlappens mit, der um die Hirnschenkel herum bis zum Vierhügeldach reichte. Es war ein Einbruch in das rechte Unterhorn erfolgt, und an allen Ventrikelwänden fanden sich „massenhaft kleine Metastasen“.

Die Mitteilung von *Jumentié* und *Barbeau* scheint uns in ein anderes Kapitel zu gehören. Die Verfasser fanden bei einem Fall von Idiotie mit epileptischen Anfällen einen größeren Tumor des Septum pellucidum in Verbindung mit multiplen kleinen Ventrikeltumoren sowie unspezifischer Ependymitis granularis. Wir glauben aber nicht, daß es sich hier um einen nach Art der von uns beschriebenen ventrikelnahen Tumoren mit Ependymitis blastomatosa und granularis handelt. Soweit die kurzgefaßte Darstellung es erlaubt, dürfte man wohl annehmen, daß eine tuberöse Sklerose vorliegt.

i) Eine metastasierende Metastase. Eigenartig ist ein Fall von *Nedelmann*. Er berichtet über einen malignen Thymustumor, der außer in verschiedene Körperorgane eine Metastase in den Plexus des dritten Ventrikels gesetzt hatte. Diese Metastase führte nun ihrerseits (nach Ansicht des Verfassers) zu einer Aussaat auf dem Liquorwege, und zwar in Form von kleinen Knötchen um die austretenden Hirnnerven an der Hirnbasis sowie längs des Rückenmarks und der Cauda equina.

Dieser Auszug aus dem Schrifttum, der keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt, soll einen Eindruck von der Mannigfaltigkeit der mitgeteilten Beobachtungen geben. Auf die Ausbreitung von Tumoren auf dem äußeren Liquorwege bin ich nicht eingegangen, weil unsere Fälle keine Beteiligung der äußeren Liquorräume zeigten. Wie aus der Darstellung hervorgeht, neigen die zitierten Autoren alle zu der Ansicht, daß es sich bei den kleinen Tumorknötchen an den Ventrikelwänden um eine Aussaat von den großen Tumoren her handelt, also um eine *Metastasierung auf dem Wege des inneren Liquors*.

Diese Auffassung ist aber nun nicht die einzig mögliche. Kommt eine plurifokale Entstehung in Frage? Zwei von unseren Fällen (Faß. und Eber.) bringen Belege dafür, daß derartiges vorkommt. Aber dabei liegt ein völlig anderes Bild vor wie bei der Ependymitis blastomatosa. Ein kürzlich von *Kino* mitgeteilter Fall wird von dem Verfasser als multizentrisch entstanden betrachtet. Es handelt sich bei ihm um ein „subependymäres, multiples, malignes Glioblastom“. Wie schon der Name sagt, unterscheidet sich dieser Fall von den unsrigen darin, daß seine Tumorerdchen sich vorwiegend im subependymären Grau befinden und nur gelegentlich an die Oberfläche durchbrechen, während unsere miliaren Tumorknötchen fast durchweg der Ventrikelwand gestielt aufsitzen und sich nicht in die Tiefe fortsetzen. *Kino* faßt seinen Fall als multiplen „blastomatösen Prozeß im Sinne einer elektiven Systemerkrankung“ des subependymären Graues auf und lehnt Metastasierung auf dem Liquorwege ab, obwohl auch bei diesem Fall zwei in unserem Sinne als „Haupttumoren“ aufzufassende Tumorknoten gefunden wurden.

Bei dieser Gelegenheit darf wohl auch an die Dysplasien mit blastomatösem Einschlag im Sinne der tuberösen Sklerose und der *Recklinghausenschen* Krankheit erinnert werden, bei denen die plurifokale Entstehung wohl nicht bezweifelt werden kann. *Gamper* berichtet über einen Fall von *Recklinghausen* mit zentraler Lokalisation, bei dem die Befunde an den Ventrikelwänden große Ähnlichkeit mit unseren hatten. Er sah nämlich in beiden Seitenventrikeln, im dritten und vierten Ventrikel eine „griesige Oberfläche, die dadurch zustande kommt, daß hier eng nebeneinander gedrängt eine Menge kleiner Excrescenzen sitzen. „Die Ausgangselemente der Knötchen stehen allerdings dem ependymbildenden Zellmaterial nahe. Sie schlagen dann jedoch nicht die Richtung nach den Ependymomen ein, sondern bilden kleine Blastome, die dem Bautyp der Neurinome nahestehen.“

Auch bei der tuberösen Sklerose treten häufig neben größeren Ventrikelknoten miliare Tumorknötchen auf, wodurch dann makroskopisch ein ganz ähnliches Bild wie in unseren Fällen entsteht. Bei diesen beiden Erkrankungen, die oft auf erblicher Grundlage beruhen, und bei denen es sich um eine „allgemeine Störung der Cytokinese“ handelt, dürfte, wie gesagt, die plurifokale Entstehung der einzelnen Knötchen als sicher gestellt zu betrachten sein. Bei der Ependymitis blastomatosa ist aber weder eine plurifokale Entstehung im Sinne *Kinos* noch ein multizentrisches Wachstum, wie es bei der tuberösen Sklerose und der *Recklinghausenschen* Krankheit vertretbar ist, wahrscheinlich.

Neuere Forschungen legen einen anderen Gedanken nahe. Experimentelle Untersuchungen haben ergeben, daß in Geschwülsten Stoffe entstehen können, die bei zellfreier Überimpfung Tumoren sogar in einem fremden Organismus hervorrufen. Man betrachtet dieses Agens als einen Faktor chemischer Natur (wir verweisen auf die Arbeiten von *Borst*, *Askanazy*, *Fraenkel*, v. *Euler* u. a.). Wäre es nicht in unseren Fällen denkbar, daß vom Haupttumor aus blastomwachstum-erregende Substanzen in den Liquor gelangt sind, welche *ortsansässige* Zellen der Ventrikelwandungen zur Tumorbildung veranlaßt haben? *Es würde sich dann also um eine blastomatöse Reaktion der örtlichen Gewebszellen auf einen fortschreitenden Reiz handeln.* Der Mangel eines Ependymbelages schon an ganz kleinen Knötchen läßt daran denken, daß vielleicht eine lokale Schädigung der schützenden Decke vorausgegangen ist. Etwas Ähnliches haben sich wohl auch jene älteren Autoren vorgestellt, die den Gliomen die Fähigkeit zu metastasieren absprechen und an einen „hypothetischen, peripherisch fortschreitenden Reiz“ denken, welcher „hier und da gliöse Elemente infiziert und in Wucherung bringt“ (*Storch*, *Mees*, *Ribbert*, *Ernst*, *Stumpf* u. a.).

Die Möglichkeit einer Entstehung auf Grund eines vom Haupttumor abgesonderten Stoffes ist zwar nicht von vornherein abzulehnen, die Tatsache jedoch, daß wir in den Hirnkammern immer freie Tumorzellen

fanden, die teils der Ventrikelwand aufgelagert waren, teils sich in den bei der Fixierung geronnenen glasigen Massen befanden, macht es viel wahrscheinlicher, daß die Tumorknötchen unserer Ependymitis blastomatosa durch *Implantation* von abgeschilferten Tumorzellen entstanden sind. *Wir meinen, daß es sich um eine auf dem Wege des inneren Liquors entstandene Aussaat von den großen Tumoren her handeln muß.*

Nimmt man nun diese Implantationshypothese an und setzt damit eine echte Metastasierung voraus, so ist immer noch die Frage nach Herkunft und Bedeutung des Bindegewebes in den kleinen Geschwülstchen zu erörtern. Konnte man in den bisher beschriebenen großen bösartigen Gliomen das Bindegewebe als organisatorisch gewuchert betrachten, wozu vor allem die besondere Neigung dieser Gewächse zu regressiven Erscheinungen geführt hat, so fällt dieser Gesichtspunkt hier weg. Unsere kleinen Geschwülstchen zeigen keinerlei degenerative Erscheinungen und doch tritt die Beteiligung des Bindegewebes derart eindrucksvoll hervor. Wir haben uns zunächst die Frage vorgelegt, ob es sich nicht um die Organisation angelagerter Tumortartikel von den subependymären Gefäßen her handeln könnte. Dagegen sprechen aber eine Reihe von Beobachtungen. Einmal gehen ja auch die Knötchen der Ependymitis granularis aus aufgelagerten Massen (Exsudat) hervor, und hierbei konnten wir nachweisen, daß die Organisation *nicht* von den Gefäßen, sondern von der Glia geleistet wird. In den frischen Knötchen der Ependymitis granularis haben wir niemals Gefäße gefunden und auch im Endzustand kommen sie nur vereinzelt und *ohne jede Wucherungstendenz* vor. Auch bei Organisation des Detritus eines Epidermoids auf dem Boden der Rautengrube sahen wir diese nicht von den Gefäßen, sondern von der Glia ausgehen. Man erkennt zwar einzelne Capillaren, die in den Belag hinein sprossen, aber auch diese sind ohne jede Proliferationstendenz. Würde es sich bei unseren Tumorknötchen um eine Organisation durch Gefäße der subependymären Zone handeln, so wäre es auch merkwürdig, daß die Gefäßwucherung sich so ausschließlich auf die Knötchen selbst beschränkt und die Nachbarschaft, wie Serien bewiesen, frei von Gefäßproliferationen ist. Die einzige Beziehung zu Gefäßen der subependymären Zone wird in unseren Fällen durch einzelne dünne Gefäßchen hergestellt (Abb. 14). Vergleichen wir dagegen die Bindegewebsstrukturen in den kleinen Tumorknötchen mit dem Bindegewebe im Inneren der Hauptgeschwülste, so tritt eine unverkennbare Ähnlichkeit hervor. Die Gefäßknäuel in dem Knötchen von Abb. 19 z. B. gleichen den Knäueln in den Randpartien der zugehörigen großen Geschwulst. Am meisten Ähnlichkeit besteht aber zwischen den Bindegewebsstrukturen der ventrikulären Tumorknötchen und den als „Tumorpholster“ bezeichneten Ausläufern der großen Geschwülste. Betrachtet man nun auf Abb. 2 den Tumor *a* und seine Nachbarschaft, so ergibt sich, daß die „Polster“, welche rechts und links von ihm ausgehen und sich entlang der Ventrikelwände fortsetzen nichts

anderes sind, als die Zonen frischesten Wachstums, ein „intraventrikulärer Ausdehnungsmodus per continuitatem“. Auch in diesen Polstern fehlen die regressiven Erscheinungen und doch enthalten sie das als „Guirlanden“ bezeichnete Bindegewebsgerüst. Es muß also *zum Wesen dieser Geschwülste gehören*, daß sie bereits in den *frühesten Stadien eine derartige auffällige Teilnahme des Bindegewebes am Wachstum aufweisen*.

In der Literatur ließ sich kein Anhaltspunkt finden, wie sich das Bindegewebe in den ventrikulären Knötchen bei einem Medulloblastom, Pinealom usw. verhält¹. Nur von den subependymären Tumorherdchen *Kinos* erfahren wir, daß sie eine „mächtige mesenchymale Proliferation im Zentrum“ enthalten.

Wenn wir einen gewöhnlichen Organisationsvorgang² aus den oben angeführten Gründen ablehnen, *so kommt nur noch ein spezifischer, d. h. blastomatöses Wachstum auslösender Reiz der implantierten Tumorzellen auf das ortsansässige Gefäßbindegewebe in Frage*. Oder sollte man gar annehmen — dieser Gedanke wird nicht unwidersprochen bleiben —, daß beide Elemente dieser Geschwülste, die freien Tumorzellen und die Gefäßknäuel aus dem Implantat hervorgehen? Vielleicht könnte die Gewebszüchtung in dieser Frage einmal weitere Aufklärung geben.

Schluß.

Wir haben uns auf die Fälle der vorhergehenden Arbeit beschränkt (bis auf Grae), aber wir konnten feststellen, daß Ependymitis blastomatosa auch bei solchen Tumoren vorkommt, die nicht unserem Lokalisationstyp der „seitenventrikelnahen Geschwülste“ entsprechen, nämlich auch bei Geschwülsten, die an irgendeiner Stelle sekundär mit dem Ventrikel in Berührung kommen. Auch eine Beschränkung auf eine bestimmte cytologische Tumorart besteht offenbar nicht. *Unsere Fälle gehören zwar alle zum Formenkreis des Glioblastoma multiforme, aber die Durchsicht der Literatur ergibt, daß die verschiedenartigsten, ja sogar gutartige Geschwülste eine Ependymitis blastomatosa hervorrufen können*, wenn sie an das Ventrikelsystem herantreten. Dies zeigt, daß die Beziehungen eines Tumors zum Ventrikelsystem von größter Bedeutung sind, oft mehr noch als die Art der Tumorzelle.

Außer dem Problem der Ausbreitung von Tumoren auf dem inneren Liquorwege rückt die Untersuchung unserer mikroskopisch kleinen Tumorknötchen das Problem der Bindegewebsproliferation bei bestimmten Gliomen in ein neues Licht. Wie gesagt, glauben wir, daß die intensive Gefäßproliferation schon in den winzigsten Geschwülstchen dafür spricht, daß die Erscheinung des Gefäßbindegewebes eine Komponente des blastomatösen Wachstums der betreffenden Geschwulstart ist. Den

¹ Untersuchungen darüber sollen an der Universitäts-Nervenklinik in Wien durchgeführt werden. — ² Auch ein Vergleich mit der Bindegewebsvermehrung, z. B. in Scirrhus, kommt nicht in Frage, da es sich bei der Ependymitis blastomatosa um ganz frische Bildungen handelt.

endgültigen Beweis dafür werden aber erst die Untersuchungsergebnisse der Ventrikelknötchen bei anderen Tumorarten bringen können.

Zusammenfassung.

1. Der Art nach gehören die Geschwülste in den Formenkreis des Glioblastoma multiforme. Von seiten des Gefäßbindegewebes sieht man charakteristische Wucherungserscheinungen, besonders in den Randpartien.

2. Häufig geht von den Tumoren eine flächenhafte Ausbreitung per continuitatem entlang der Ventrikelwände aus („Ventrikelwandpolster“). Diese Polster zeigen besonders lebhafte Wucherungserscheinungen von seiten der Capillaren, ähnlich wie wir sie auch in manchen Randgebieten der Tumoren selbst finden.

3. In wechselndem Maße findet sich eine Aussaat kleinster echter Tumorknötchen an den Ventrikelwänden, oft in größerer Entfernung vom Haupttumor. Mit bloßem Auge sieht man nur eine Granulierung der Ventrikelwände, die nicht von der Ependymitis granularis zu trennen ist. Wir sprechen deshalb bei der durch Tumorknötchen hervorgerufenen Granulierung von „Ependymitis blastomatosa“ (entsprechend der Meningitis carcinomatosa oder neuerdings „tumorosa“).

4. In diesen kleinsten, ganz jungen Geschwülsten an der Ventrikelwand findet sich im Innern eine lebhafte Proliferation von Capillaren. Dieser Befund stützt die Auffassung von *Spatz*, daß bei bestimmten, bösartigen Gliomen die Wachstumstendenz des Gefäßbindegewebes kein sekundärer Vorgang ist, sondern zum Wesen der Geschwulst gehört.

5. Unabhängig von den kleinen Tumorknötchen der Ependymitis blastomatosa kommen bei allen Fällen die gewöhnlichen gliösen Knötchen der Ependymitis granularis vor.

Schrifttum.

- Askanazy*: Wien. klin. Wschr. **1937 I**. — *Bailey*: Ann. d'Anat. path. **6** (1925). — Arch. Surg. **18** (1929). — Die Hirngeschwülste. Stuttgart: Ferdinand Enke 1936. — *Bailey et Cid*: Bol. Inst. psiquiatr. Fac. méd. Rosario **6**, 5—19 (1934). — *Bailey and Cushing*: Tumours of the Glioma Group. Philadelphia: Lipincott 1926. — Die Gewebsverschiedenheit der Hirngliome und ihre Bedeutung für die Prognose. Jena: Gustav Fischer 1930. — *Bauditz*: Z. Neur. **144**, H. 1/2 (1933). — *Belloni*: Riv. Pat. nerv. **31** (1926). — *Benda*: Mschr. Psychiatr. **89**, 52—80, 105—137 (1934). — *Bielschowsky*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **22** (1902). — J. Psychol. u. Neur. **7** (1906). — Z. Neur. **155** (1936). — *Bielschowsky, Bouman u. Smith*: Jb. Psychiatr. **51** (1934). — *Bier*: Diss. Jena 1934. — *Biondi*: Arch. f. Psychiatr. **101**, 666 (1934). — *Bodechtel u. Schüller*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **142** (1937). — *Bonola*: Riv. sper. Freniatr. **43** (1919). — *Borst*: Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1902. — Vortr. Berl. med. Ges., 16. Juni 1937. — *Brodmann*: Diss. Leipzig 1894—1898. — *Buckley*: Arch. of Path. **9**, 779—819 (1930). — *Byron and Russel*: Lancet **1932 I**, 278. — *Cairns and Russel*: Brain **54**, 377 (1931). — *Casper*: Z. Neur. **145** (1933). — *Christin*

u. Naville: Schweiz. Arch. Neur. 7/8, 49 (1920). — Cornil: Bull. Soc. Anat. Paris 76, 561 (1901). — Cushing: Intrakranielle Tumoren. Berlin: Julius Springer 1935. — Dandy: Hirnchirurgie. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1938. — Dias: Mschr. Psychiatr. 76 (1930). — Faber: Frankf. Z. Path. 47, 168—172 (1934). — Ferraro and Doolittle: Psychiatr. Quart. 10, 365—416 (1936). — Fischer-Wasels: Allgemeine Morphologie und Biologie der Geschwülste. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 14. — Fraenkel: Acta cancerol. (Budapest) 1, 365—378 (1935). — Freitag: Diss. Kiel 1937. — Gagel u. Bodechtel: Z. Anat. 91, H. 1/3 (1929). — Gamber: J. Psychiatr. 39 (1929). — Ganner u. Stiefler: Arch. f. Psychiatr. 101 (1934). — Globus: Z. Neur. 134 (1931). — Gordiner: J. nerv. a. Dis. 38, 719 (1911). — Hallervorden: Nervenarzt 9, H. 1 (1936). — Hasenjäger: Z. Neur. 161, 153 (1938). — Hasenjäger u. Stroescu: Arch. f. Psychiatr. 109, 46 (1938). — Henneberg: Berl. klin. Wschr. 1905 II, 1319. — Henschen: 27. Tagg Verh. dtsh. path. Ges. Rostock 1934. — Hildebrandt: Arch. path. Anat. u. Physiol. 185, 341 (1906). — Hortega: Arch. españ. Oncol. 2 (1932). — Hunziker: Dtsch. Z. Nervenheilk. 30, 77 (1906). — Jaburek: Arch. f. Psychiatr. 105, 121—161 (1936). — Jumenté: Revue neur. 31 (1924). — Jumenté et Barbeau: Revue neur. 33 (1926). — Kessel: Nervenarzt 11, 13 (1938). — Kino: Z. Neur. 153, 680—718 (1935). — Frankf. Z. Path. 50, 309 (1937). — Z. Neur. 160, 297 (1938). — Landau: Frankf. Z. Path. 11 (1911). — Lereboullet: Paris méd. 1936 I, 161—176. — Lhermitte, Heuyer et Clairé Vogt: Revue neur. 1935 I. — Mahoney: Z. Neur. 155 (1936). — Marburg: Mikroskopisch-topographischer Atlas des menschlichen Zentralnervensystems. Leipzig u. Wien: Franz Deuticke 1927. — McLean, A. J.: Intracranial Tumors. Handbuch der Neurologie, Bd. 14. Berlin: Julius Springer 1936. — Mees: Z. Neur. 9 (1912). — Merle: Etude sur les Ependymitis cerebrales. Paris: Steinheil 1910. — Müller, Ot-fried: Die feinsten Blutgefäße des Menschen in gesunden und kranken Tagen. Stuttgart: Ferdinand Enke 1937. — Muthmann u. Sauerbeck: Beitr. path. Anat. 34 (1903). — Neuburger u. Singer: Virchows Arch. 255 (1925). — Nigris: Riv. sper. Freniatr. 57, 689—708 (1933). — Oehlers: Arch. f. Psychiatr. 105, 324—357 (1937). — Olivecrona: Dtsch. Z. Nervenheilk. 128, H. 1/2 (1932). — Opalski: Z. Neur. 149 (1933). — Ostertag: Sitzg 12. Dez. 1932 Berl. Ges. Psychiatr. u. Nervenheilk. — Zbl. Neur. 65, 172 (1933). — Einteilung und Charakteristik der Hirngewächse. Jena: Gustav Fischer 1936. — Pels-Leusden: Beitr. path. Anat. 23 (1898). — Pfeiffer: Die Angioarchitektonik der Großhirnrinde. Berlin: Julius Springer 1929. — Grundlegende Untersuchungen für die Angioarchitektonik des menschlichen Gehirns. Berlin: Julius Springer 1931. — Pfeiffer: Dtsch. Z. Nervenheilk. 5, 459 (1894). — Prantois et Etienne: Arch. de Neur. 86 (1884). — Ribbert: Geschwulstlehre, 1904. — Roussy, Lhermitte et Cornil: Ann. d'Anat. path. 1, 333 (1934). — Roussy, Lhermitte et Oberling: Revue neur. 1930. — Roussy et Mosinger: Revue neur. 64, 163—173 (1935). — Roussy et Oberling: Presse méd. 1930, 1. — Atlas du Cancer. Alcan 1931. — Revue neur. 1931, 2. — Russel und Cairns: J. of Path. 33, 1 (1930). — Sazer: Beitr. path. Anat. 32 (1902). — Scheinker: Dtsch. Z. Nervenheilk. 145, 54 (1938). — Scherer: Virchows Arch. 291, H. 1/2 (1933); 292, 562 (1934); 294, 790—861 (1935). — J. belge Neur. 35, 685—698 (1935). — Bull. Assoc. franç. Étude Canc. 25 (1936); 26 (1937). — Schaltenbrand u. Bailey: J. Psychiatr. 35 (1929). — Schmauß: Lehrbuch der Pathologie, 1923. — Schmincke: Frankf. Z. Path. 16, 357 (1915). — Med. Welt 1934 II, 1796—1798. — Schreder: Z. Neur. 81, 241 (1923). — Schupfer: Mschr. Psychiatr. 24 (1908). — Schwartz: Nervenarzt 1932, H. 9. — Singer u. Seiler: Virchows Arch. 287 (1933). — Sty: J. Canc. Res. 83 (1928). — Spatz: Arch. f. Psychiatr. 88, 790 (1929). — Z. Neur. 161, 160 (1938). — Spatz u. Stroescu: Nervenarzt 1934, H. 9/10. — Stroebe: Beitr. path. Anat. 18 (1895). — Vonwiller: Virchows Arch. 204 (1911). — Virchow: Krankhafte Geschwülste, Bd. 2. — Wachter: Diss. Heidelberg 1933. — Werner: Dtsch. Z. Nervenheilk. 145, 266 (1938).