

Aus dem Pathologischen Institut
der Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Moabit
(Leiter: Prof. MAX BRANDT).

Zur Frage der Metastasierung von Gehirntumoren.

Von
MAX BRANDT.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. August 1950.)

Der 52jährige Rohrleger E. B. bemerkte im Sommer 1947 erstmalig Kopfschmerzen, die er aber wenig beachtete. In den folgenden Wochen und Monaten wiederholten sich diese Kopfschmerzen in unregelmäßigen Abständen, seit Ende Januar verstärkten sie sich und schwanden seitdem nicht mehr; der Schmerz lokalisierte sich hauptsächlich in der linken vorderen Kopfseite. Mit den verstärkten Kopfschmerzen trat gleichzeitig ein zunehmender Verlust des Lesens bei erhaltener Sehkraft der Augen auf. Kurz danach wurden auch Sprach- und Schreibstörungen nach Art einer Aphasie bzw. Agraphie bemerkt. Diese Störungen waren progredient. In den letzten Tagen vor der Krankenhauseinweisung bemerkten die Angehörigen eine zunehmende allgemeine Verlangsamung im Wesen des Patienten, sowie psychische Veränderungen, wobei gesteigerte Reizbarkeit und übermäßige Höflichkeit miteinander abwechselten.

Am 30. April 1948 Aufnahme in die neurologische Abteilung (Direktor: Prof. A. STENDER) des Krankenhauses Westend.

WaR. Ø, BSG 50/75; Mastix, MEINICKE-Klärung Ø, Blutbild: 8200 Leuko, sonst o. B.

10. Mai 1948: Ventriculographic, anschließend Operation.

Operationsbericht (Prof. A. STENDER): In Lokalanästhesie Anlegung von 2 Bohrlöchern in typischer Weise. Links ist trotz Punktion in allen Richtungen der Ventrikel nicht zu erreichen, deswegen erfolgt Füllung allein von rechts.

Beurteilung: Es kommt nur der rechte Ventrikel zur Darstellung, der deutlich von links nach rechts verdrängt ist. Raumbeengender Prozeß links parieto-occipital.

Operation in Lokalanästhesie: Breitbasiger alveolärer Hautschnitt über dem Fronto-Occipitalbereich links. Entfernung des Weichteillappens. Anlegung von 6 Bohrlöchern und Entfernung des entsprechenden Knochenstückes. Die Dura pulsiert normal. Nach Eröffnung der Dura stellt sich am oberen Pol ein Tumor an der temporalen Kante der Knochenbresche ein. Da aber der entfernte Knochen nicht genügend Raum zur vollständigen Darstellung des Tumors ergibt, muß an der anderen Kante entsprechend der Tumorgroße der Knochen weggeknabbert werden, danach tritt ein gut hühnereigroßer, fester Tumor hervor, der an der Oberfläche abgegrenzt erscheint, aber in die Umgebung, bei dem Versuch ihn herauszuschälen, infiltrierend gewachsen ist. Das Zentrum des Tumors wird mit

der Tumorfalßange und dem scharfen Löffel entfernt, danach der Tumor im Gesunden umstochen und mit dem Spatel herausgehoben. Nach völliger Ausschälung des Tumors ist eine hühnereigroße Wundhöhle entstanden. Stillung der Blutung im Tumorbett. Wundverschluß in Etagen nach Wiedereinsetzung des Knochendeckels.

Mikroskopischer Befund (Prof. W. KOCH): Die Diagnose Glioblastom wird mikroskopisch bestätigt. Es findet sich ein reichlich faserhaltiger, infiltrierender Tumor, der auch viele nekrotische Herde aufweist.

Nach vorübergehender postoperativer Besserung, die sich in Zurückgehen der Aphasie und Agraphie und einer allgemeinen Regsamkeit des Patienten äußert, tritt am 5. Mai unter Kopfschmerzen und Fieber ein pflaumen-großer Prolaps auf, der auch in der nächsten Zeit zunimmt und mehrfach punktiert wird. Trotzdem ist der Patient rege, unterhält sich lebhaft und kann bereits einigermaßen lesen. Nach Absinken des Fiebers wird der Patient zeitweilig nach Hause entlassen, muß aber bald wieder zur Röntgentherapie in das Krankenhaus Moabit aufgenommen werden. Es besteht rechts eine Stauungspapille. Wechselnder Krankheitsverlauf; der Prolaps nimmt stark zu, exulceriert und es tritt am 14. Mai 1949 unter Kreislaufschwäche der Tod ein.



Abb. 1.

Zusammenfassung: Es handelt sich um einen malignen Hirntumor im Parieto-Occipitalbereich links; Craniotomie am 10.5.48: Hühnereigroßer Tumor; histologisch: Glioblastoma multiforme infiltrativum. Kurz nach der Operation Prolaps, jedoch zuerst Besserung der aphasischen Störungen, insbesondere nach Röntgentherapie. Wegen neuerlicher Zunahme des Prolapses neue Bestrahlungsserie, die jedoch wegen Unruhe des Patienten nicht zu Ende geführt werden kann. Nach Perforation des Prolapses allmähliche Verschlechterung der Kreislaufverhältnisse. Exitus letalis am 14. 5. 49, d. h. 1 Jahr nach operativer Entfernung des Gehirntumors.

Sektion am 16. Mai 1949 (Sekant: Dr. SUCHOWSKY).

Äußere Besichtigung: Leiche eines 52jährigen Mannes in stark reduziertem Ernährungszustand. Die Bulbi sind leicht eingesunken, Hornhaut getrübt, Pupillen rund. Geringgradige Anisokorie. In der linken Parieto-Temporalgegend wölbt sich eine kindskopfgröße, zentral nekrotisch zerfallende Masse hervor, welche oberflächliche Blutungen zeigt (Abb. 1); stellenweise ist die Oberfläche schmierig belegt. Die Oberhaut umfaßt manschettenförmig das Gebilde, welches das linke Ohr nach unten vorn verlagert. Der palpatorische Befund ergibt, daß der Tumor fest mit

der Haut verwachsen ist und aus einer Öffnung im Bereich der Parieto-Temporalgegend herauszukommen scheint.

Schädelsektion: Das Schädeldach zeigt im Occiput zwei Trepanationsöffnungen für Ventriculographie. In der linken Parieto-Temporalgegend erscheint die Platte, die dem osteoplastischen Verschuß diente, zerstört und vom Tumor durchbrochen (Abb. 2). Die linke Hemisphäre ist deutlich nach rechts verlagert und im Bereich des Tumors fetzig zerfallen. Das Septum pellucidum ist nach rechts verlagert, der linke Seitenventrikel komprimiert, der rechte etwas erweitert. In der linken Parieto-Temporalgegend, beginnend mit dem Sulcus praecentralis ist die Markrindengrenze verwaschen, die weiße Substanz deutlich verquollen, erweicht. Die hinter

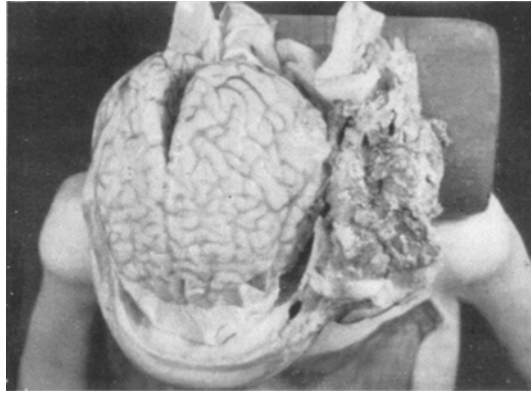


Abb. 2.

dem linken Ohr durch die Haut hervorquellenden Tumormassen sind z. T. dunkel-grau-rot, weich, auf dem Durchschnitt gallertige kammrige Bezirke aufweisend. Nur mit Mühe erkennt man in der Tiefe noch stellenweise verdünnte Hirnrinde mit Dura. An anderen Stellen sind die Tumormassen weißlich-grau; hier stößt man beim Durchschneiden auf eine etwa 4 mm große, haarnadelartig gekrümmte Metallkammer, um die das Gewebe leicht gerötet ist. Der Knochen ist weitgehend zerstört.

Brusthöhle: Die *Lungen* sind leicht zurückgesunken, in ihren basalen Abschnitten deutlich blutreicher. Der rechte Unterlappen zeigt eine verstärkte Konsistenz gegenüber dem linken. Auf dem Durchschnitt sieht man mittel- bis großfleckige zum Teil abscedierende Bezirke einer Bronchopneumonie. Außerdem fallen multiple, kirsch kerngroße, grauweiße Knoten auf, die zum Teil im Parenchym, zum Teil subpleural liegen. Im linken Lungenunterlappen eine haselnußgroße, zentral erweichte, grauweiße Stelle, die keinen Zusammenhang mit dem Bronchus aufweist. In der Trachea und in den Bronchien findet man reichlich grüngelblichen Eiter. In den übrigen Organen, bis auf einen linsengroßen, grauweißlichen Herd am oberen Pol der linken *Niere*, kein auffälliger Befund.

Histologische Untersuchung.

Gehirn: Sowohl im Nacken, als auch hinter dem Ohr hat der Tumor die Haut erreicht und zum Teil durchbrochen. Er zeigt hier an der äußeren Wucherungszone einen äußerst polymorphen Bau, wobei ganz besonders die große Menge dunkelkerniger und vielkerniger, großer Riesenzellen auffällt (Abb. 3); die meisten von ihnen haben mehrere Fortsätze, monströse Kerne, häufig atypische Mitosen; nicht

selten auch sehr zahlreiche, fischzugartig angeordnete Kerne; ziemlich reichlich finden sich auch lange große Spindelzellen, die in einzelnen Bezirken das Bild beherrschen und auch Faserbildung aufweisen. Andererseits findet man aber zwischen den Tumorelementen ein protoplasmareiches Netzwerk. Der Tumor ist sehr stark vascularisiert, und zwar handelt es sich um sehr dünnwandige, stark erweiterte, stellenweise thrombosierte Kapillaren. An verschiedenen Stellen ist es auch zu Blutaustritten und Ansammlungen von hämosiderinhaltigen, großen Zellen gekommen; ausgiebige Nekrose und gallertige Umwandlung des Zwischengewebes.

Lungenmetastasen: Die zahlreichen, zum Teil nur linsengroßen Knoten bestehen vorwiegend aus Spindelzellen, denen sich stellenweise Riesenzellen mit chromatin-

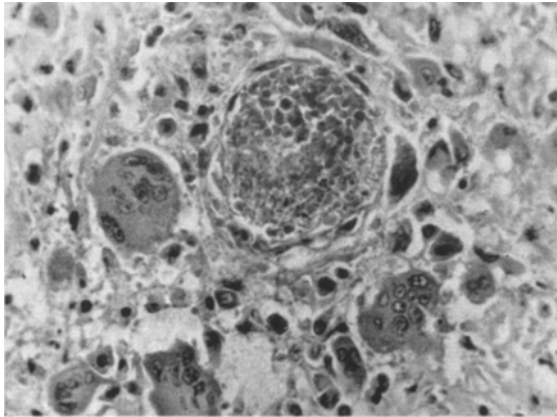


Abb. 3. Gehirntumor (Sektion). Vergr. etwa 800 fach.

reichen Kernen beimengen; das Tumorgewebe ist zum Teil stark vascularisiert und bricht in die Lungengefäße ein (Abb. 4).

Die Metastase in der linken Niere zeigt ebenfalls spindelizelligen Aufbau, mit reichlich Bindegewebsfasern vermischt; die Glomeruli sind im Tumorgewebe noch auffallend gut erhalten (Abb. 5).

Prof. STENDER überließ mir nachträglich Operationsmaterial vom Tumor zur Untersuchung. Auch hier fällt die starke Zellpolymorphie mit zahlreichen Riesenzellen (Abb. 6), gleichzeitig aber auch die starke Vascularisierung des Tumors auf. Ein protoplasmatisches Netzwerk war gut erkennbar, doch fiel die HOLZERSche Färbung nicht eindeutig aus. Stellenweise war der Tumor scharf gegen das Hirngewebe abgegrenzt, anderenorts konnte man jedoch ein deutliches infiltrierendes Wachstum feststellen. Ein Zusammenhang mit der harten Hirnhaut war nicht zu beobachten. Es fällt auch im Primärtumor stellenweise ein äußerst enges Verhältnis zu den Blutgefäßen auf: es handelt sich größtenteils um schwammartiges, von zahlreichen Spalten durchsetztes Tumorgewebe, andererseits um deutlich sichtbare, mit roten Blutkörperchen gefüllte Gefäße. Aber auch dort, wo eine Gefäßwand vorgetäuscht wird, besteht sie zum Teil aus Tumorzellen (Abb. 7), während die Wand einer hyalinen Degeneration anheimfällt. Schließlich kommt es zu herdförmigen Nekrosen.

Die oben beschriebene Beobachtung wirft die Frage der *Metastasierung von Gehirntumoren* auf. Daß es sich in unserem Fall umgekehrt um Metastasierung eines Lungentumors im Gehirn gehandelt hätte, darf

wohl ausgeschlossen sein: weder bestanden klinisch noch pathologisch-anatomisch irgendwelche Zeichen für einen primären Lungentumor. Die

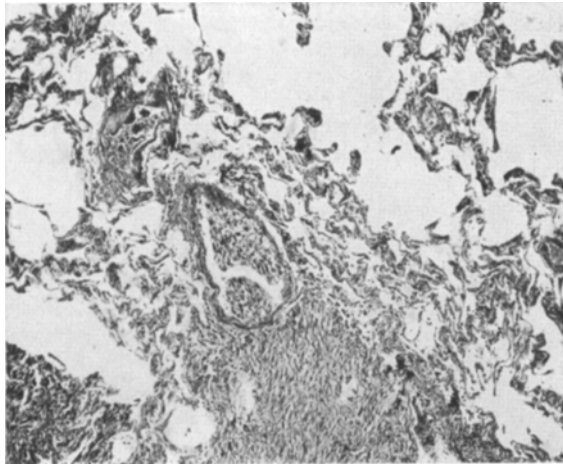


Abb. 4. Lungenmetastase mit Einbruch in die Gefäße. Vergr. etwa 20 fach.

subpleurale Lage der Metastasen in Form scharf umschriebener kleiner Knoten ohne Zusammenhang mit dem Bronchialbaum und ihr mikroskopischer Bau, sprechen eindeutig für ihre sekundäre Natur.

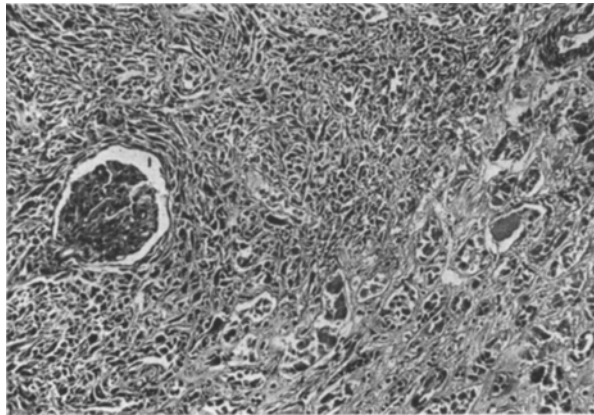


Abb. 5. Nierenmetastase. Vergr. etwa 100 fach.

Es gilt fast als ein Axiom der Pathologie, daß Gliome, bzw. Glioblastome keine Metastasen außerhalb des Gehirns setzen können. Früher nahm man an, daß auch innerhalb des Schädels solches sehr

selten sei, doch hat es sich gezeigt, daß hier eine Metastasierung in Form einzelner Knoten, oder als diffuse, meningiale Ausbreitung

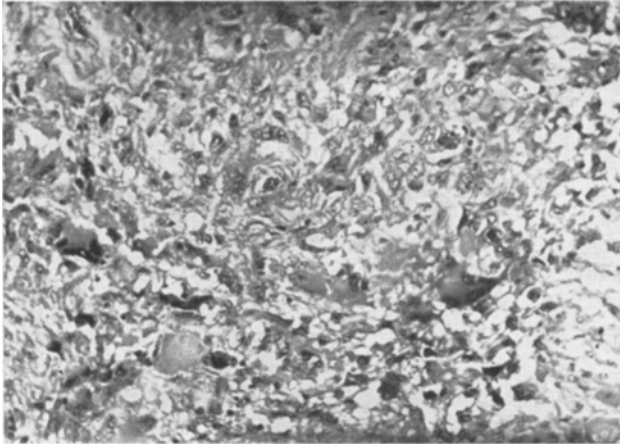


Abb. 6. Gehirntumor (Operationspräparat); Netzwerk mit zahlreichen Riesenzellen.
Vergr. etwa 600 fach.

(CAIRNS, RUSSEL, v. BAKAY, DAVISON, SCHMINKE, FAHR, KLINGE) durchaus vorzukommen pflegt. Hingegen dürfte es sich bei gleichzeitigem Vorkommen mehrerer Gliomknoten innerhalb des Gehirns meistens wohl um

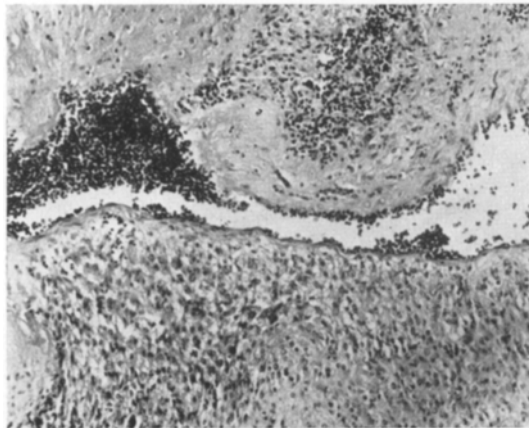


Abb. 7. Gehirntumor (Operationspräparat). Oben: verquollene Gefäßwand, unten: Tumorgewebe.
Vergr. etwa 100 fach.

primär multiple Gliome handeln, wie *ich* solches zur Rostocker Tagung 1934 in 4 Fällen zeigen konnte; sind doch Gliome häufig auch mit anderen Fehlbildungen im Gehirn gepaart. Auch der Referent der Tagung

HENSCHEN verfügt über „eine nicht geringe Anzahl solcher Fälle“; eine diesbezüglich angekündigte größere Arbeit ist, soweit mir bekannt, bisher jedoch nicht erschienen.

Während der Liquorweg somit für eine Metastasierung von Gliomen zugestanden wird — POLMETEER und KERNOHAN (Mayo-Klinik) beschreiben für die letzten 20 Jahre 42 solcher Tumoren —, ist die hämatogene Metastase stark umstritten. Die meisten Untersucher lehnen den Blutweg ab und sehen im Auftreten von extracranialen Metastasen einen Beweis für die sarkomatöse Natur des strittigen Gewächses. BORST schrieb 1902: „Zum Unterschied vom Sarkom greift das Gliom sehr selten auf die Häute des Zentralnervensystems über, niemals aber geht es über die durch die Meningen gesetzte Schranke hinaus“. Während der Aussprache nach dem HENSCHENSchen Referat auf der Rostocker Tagung teilte Frl. MITTELBACH mit, daß im Material des Prager Pathologischen Instituts in den Jahren 1926—1933 157 Hirntumoren beobachtet wurden, davon zeigten 4 Metastasen: je 1 Medulloblastom, Retinalgliom und Großhirngliom mit intrameningealen und Rückenmarksmetastasen, und schließlich ein Großhirngliom mit Lungenmetastasen. Über letzteren Fall heißt es wörtlich (S. 70):

„Es handelt sich um einen 39jährigen Mann mit einem mächtigen infiltrierenden Scheitellappentumor, der auf die Stammganglien, den Balken und die Wände beider Seitenventrikel übergreifen hatte. In allen Lungenlappen, mit Ausnahme des rechten Unterlappens, fanden sich mehrere Metastasen, auch in den tracheobronchialen und bronchopulmonalen Lymphknoten. Histologisch handelte es sich um den Befund eines zellreichen, polymorphen, an Riesenzellen reichen Glioblastoma im Haupttumor und den Metastasen. Die Lungenmetastasen sind sicher hämatogen, die Lymphknotenmetastasen möchte ich als lymphogen von den Lungenmetastasen her auffassen.“

FISCHER-WASELS wollte sich erst nach eigenem Studium der Präparate zu diesem interessanten Fall äußern. Wie letzteres ausgefallen ist, blieb mir unbekannt. Weitere Angaben im Schrifttum über außerhalb des Craniums metastasierende Hirntumoren verdanke ich HENSCHEN. So hat DAVIS einen von PENFIELD anerkannten, aber von BAILEY bestrittenen metastasierenden Hirntumor, beschrieben; weiterhin WOHLWILL ein Medulloblastom bei einem $\frac{3}{4}$ jährigen Mädchen mit einer fraglichen Metastase (da histologisch von sehr abweichendem Bau) in der Supraclaviculargrube; dann NELSON ein Medulloblastom mit kleinen Wirbelmetastasen und schließlich SACHS, RUBINSTEIN und ARNESEN ebenfalls ein Medulloblastom mit Sternalmetastasen (ohne Sektion). Außerdem finden sich Angaben über Metastasen extracerebraler Gliome: So berichtet MALLORY über ein coccygeales Gliom mit Rezidiv und Metastasen in den inguinalen Lymphknoten, NEUHÄUSER (1906), NORDMARK (1932) und HELMKE (1938) über peritoneale Gliommetastasen bei Ovarialteratomen. Also scheint das Gliagewebe an und für sich doch fähig zu sein,

Metastasen extracerebral zu setzen. Wenn man ihm hingegen diese Fähigkeit abspricht, so muß man konsequenterweise die Gliome zu den gutartigen Gewächsen zählen, wie solches auch FISCHER-WASELS, ABRIKOSOV und einige andere tun; im allgemeinen wird jedoch diese Frage mit Stillschweigen übergangen. BERGSTRAND schlägt vor, von benignen (Astrocytomen) und malignen (Glioblastomen) Gliomen zu sprechen. Recht bezeichnend ist es auch, daß HENKE auf seine Frage auf der Rostocker Tagung, wie man ein Gliom von einer Gliose und von einem Sarkom unterscheiden könne, keine Antwort erhielt. Vielleicht kann als ein gewisser Maßstab dafür das Verhältnis zu den Gefäßen angesehen werden; obgleich auch die Gliome häufig sehr gefäßreich sind („apoplektische Gliome“), so fällt doch in den bösartigen mesenchymalen Gewächsen die organische Einbeziehung der Gefäße in das Gewächs auf: die blutführenden Räume sind keine Gefäße, sondern von Gewächszellen umwachsene Spalten mit blutigem Inhalt, auch die Endothelien sind eigentliche Gewächszellen. Die Faserbildung ist kein eindeutiges differentialdiagnostisches Kriterium, da mehrfach (RANKE, SINGER-SEILER u. a.) faserlose Gliome beschrieben haben. Und erst recht gilt solches für die Glioblastome, deren Strukturen von ROUSSY-LHERMITÉ als „karikaturartige Verzerrungen des normalen HELDSchen Syncytiums“ bezeichnet werden. Aber nicht mal über die Existenz des letzteren sind sich die Untersucher einig, zählt doch sogar HORTEGA zu den Gegnern HELDS.

Gelegentlich können die morphologischen Verhältnisse an der Tumor-Hirngrenze einige unsichere Hinweise geben, so das „infiltrierende Wachstum“ der Gliome. CHIOVENDA spricht von der „Unfähigkeit der Gliome im fremden Mesenchym zu wachsen und die Gefäßwände zu durchbrechen“, was auch WILLIS hervorhebt; HALLERVORDEN meint, daß „die Glia als hirneigenes Gewebe keinen adaequanten Nährboden in den inneren Organen findet“.

Sehr überzeugend sind diese Argumente jedoch nicht, so daß „das unglückliche Geschöpf des Gliosarkoms“ (STROEBE), oder nach HENSCHEN die „verhängnisvolle Scheidung der Hirntumoren in Gliome und Sarkome“ für schwierige Fälle doch zur Diskussion gestellt werden muß, spricht doch auch VIRCHOW von „Übergängen zwischen Myxom, Gliom und Sarkom in derselben Geschwulst“.

Natürlich könnte auch in unserem Fall von vornherein nur ein Sarkom bestanden haben, wogegen aber doch der histologische Bau des Primärtumors und insbesondere sein Entstehen ohne direkten Zusammenhang mit den Hirnhäuten sprechen¹. Durch die Operation und die Röntgenbestrahlung ist das Tumorwachstum verstärkt worden und es ist dann

¹ Auch Prof. HENSCHEN ist nach sorgfältiger Begutachtung meiner Präparate zur Überzeugung gekommen, daß es sich im vorliegenden Fall um ein extracerebral metastasierendes Glioblastom handelt.

eine stärkere Zellpolymorphie im Tumorrezidiv aufgetreten, wie solches GLOBUS und STRAUSS beschrieben haben. Schließlich ist es in Anbetracht der langen postoperativen Krankheitsdauer nach einem Durchbruch durch den Schädel und die Haut zu Gefäßarrosionen gekommen, die dann zur Metastasierung in die Lunge und Niere geführt haben. Die Frage, ob es sich dabei um eine „sarkomatöse Umwandlung“ handelt oder nicht, muß unentschieden bleiben.

Zusammenfassung.

Es wird über die Erkrankung eines 52jährigen Mannes berichtet, der 1 Jahr nach Entfernung eines Glioblastoms des linken Scheitel-Schläfenbereiches an einem Rezidiv des Tumors mit großem Prolaps durch die Trepanationsöffnung starb. Bei der Obduktion wurden multiple Tumormetastasen in den Lungen und eine in der linken Niere gefunden. Es wird die Möglichkeit der extracranialen Metastasierung von Gliomen nach den spärlichen Angaben des Schrifttums erörtert und für den vorliegenden Fall eine postoperative Entdifferenzierung mit expansivem Wachstum durch Schädeldach und Haut mit Metastasierung in die inneren Organe angenommen.

Literatur.

ALPERS, B.: Arch. of Neur. **25**, 281 1931. — BAILEY, P.: Intracranial Tumors 1948, II. Aufl. — BAKAY: Confinia neurol. **8**, 157 (1947/48). — BERGSTRAND: Aussprache Rostocker Pathologentagung 1934. — BORST, M.: Bösartige Geschwülste. 1902. — BRANDT, M.: Verh. dtsch. Path. Ges. (Rostock 1934). — CAIRNS u. RUSSEL: Brain **54**, 377 (1931). — CHIOVENDA: zit. nach HENSCHEN. — DAVIS: Ann. Surg. **87**, 8, 1929. — DAVISON, CH.: J. of Neuropath. **7**, 101. — FISCHER-WASELS: Aussprache Rostocker Pathologentagung 1934. — GLOBUS u. STRAUSS: Arch. of Neur. **15**, 568 (1926). — HALLERVORDEN: Briefliche Mitteilung. — HAMPERL: Wien. klin. Wschr. **29**, 14. — HELMKE, K. H.: Virchows Arch. **302**, 509. — HENKE: Aussprache Rostocker Pathologentagung 1934. — HENSCHEN, F.: Verh. dtsch. path. Ges. (Rostock 1934), Referat über Gliome. — KAISER: Zieglers Btr. Bd. 62. — McLEAN: in BUMKE-FÖRSTER Handb. d. Neurol. Bd. XIV, 1936. — MALLORY: zit. nach HENSCHEN. — MITTELBACH: Aussprache Rostocker Pathologentagung 1934. — NELSON: Amer. J. of Canc. **28**, 1, 1936. — NEUHÄUSER, H.: Arch. f. Gynäk. **19**, 1906. — NORDMARK, G.: Acta obstetr. scand. **12**, 166 (1932). — POLMETEER, F., u. W. KERNOHAN: Arch. of Neur. **57**, 593 (1947). — ROUSSY u. OBERLING: zit. nach HENSCHEN. — SACHS, RUBINSTEIN u. ARNESEN: Arch. Neur. **19**, 437 (1936). — STUMPF: Zieglers Btr. Bd. 51, 1911. — STROEBE: zit. nach HENSCHEN. — TELSCHAROW, L., u. K. J. ZÜLCH: Arch. f. Psychiatr. **179**, 691 (1948). — WILLIS: „Pathology of Tumours“, 1948. — WOHLWILL: Z. Neur. **128**, 587 (1930).