

(Aus dem Pathologischen Institut [Direktor: Prof. Dr. *Berblinger*] und der Kinderklinik [Direktor: Prof. Dr. *Ibrahim*] der Universität Jena.)

## **Bösartiges Thymom bei einem 3 $\frac{1}{2}$ jährigen Kind mit eigenartiger Metastasierung ins Zentralnervensystem.**

**(Zugleich ein Beitrag zur Klinik und pathologischen Anatomie der Geschwulstmetastasierung auf dem Liquorwege).**

Von

**F. Danisch und E. Nedelmann.**

Mit 8 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 24. Februar 1928.)*

Die metastatische Carcinose ist eine häufig beobachtete Form der diffusen Geschwulsterkrankung der weichen Hirn- und Rückenmarkshäute. *Pette* hat 1921 auf Grund des Studiums zahlreicher im Schrifttum mitgeteilter Fälle und an Hand eigener Beobachtungen an der *Nonneschen* Klinik angegeben, daß dabei meist ein schweres cerebrales Krankheitsbild vorliege mit meningealen Reizsymptomen sowie Ausfallserscheinungen seitens basaler Hirnnerven und spinaler Wurzeln. Als fast ständiges Anzeichen fand er ferner ein Fehlen von Reflexen. Kopfschmerzen, Schwindel und Erbrechen stellen meist den Beginn des Leidens dar, dessen Diagnose trotz des Auffindens eines Ursprungsgewächses oft sehr schwierig ist. Nur durch den Nachweis von Geschwulstbestandteilen in der Cerebrospinalflüssigkeit, der seit Vervollkommnung der Liquordiagnostik in den letzten Jahren häufiger geglückt ist, läßt sich die Diagnose klinisch sicherstellen. Seit *Pettes* Mitteilung sind eine Reihe weiterer, zum Teil schon im Leben erkannter Fälle von Meningitis carcinomatosa in der deutschen und ausländischen Literatur mitgeteilt worden.

Von diesem Krankheitsbild kaum abgrenzbar, weil in der Symptomatologie fast völlig übereinstimmend, ist eine außerordentlich selten vorkommende Art der diffusen Gewächsmetastasierung ins Zentralnervensystem, die wir bei einem 3 $\frac{1}{2}$  Jahre alten Kind beobachten konnten.

Aus der Vorgeschichte des Jungen ist zu berichten, daß er 12 Tage vor der Aufnahme in die Kinderklinik Jena plötzlich aus vollster Gesundheit mit Kopf-

schmerzen, Erbrechen und großer Hinfälligkeit erkrankt war. Er hatte ständig im Bett liegen wollen, stark am Kopf geschwitzt und keine Eßlust gehabt. Temperatur nicht gemessen. 2 Tage später war eine „Schiefstellung“ des Gesichtes aufgefallen. Linker Mundwinkel hing herab und das linke Auge konnte nicht völlig geschlossen werden. Keine Benommenheit oder Schlafsucht, Blasen- und Mastdarmfunktion stets in Ordnung. Lähmung an Armen und Beinen nicht beobachtet, dagegen am Tag vor der Einweisung Schmerzen in den oberen Gliedmaßen.

Familienvorgeschichte ohne Anhalt für Tuberkulose oder Lues.

#### Untersuchungsbefund bei der Aufnahme am 21. X. 1926:

Seinem Alter entsprechend großer Knabe, in gutem Ernährungszustand; macht schwerkranken Eindruck. Mäßige Nackensteifigkeit mit angedeutetem *Kernig* und *Brudzinski*, linksseitige periphere Facialis- und rechtsseitige Hypoglossusparese, Areflexie an den unteren Extremitäten bei negativem *Babinski*. Sehnen- und Periostreflexe an den Armen auslösbar, beiderseits gleich. Linksseitiger Lagophthalmus mit leichter Conjunctivitis. Beide Augen nach allen Seiten hin frei beweglich, Pupillen mittel- und gleichweit, rund; prompt auf Lichteinfall und Konvergenz reagierend. Bei fachärztlicher Untersuchung Augenhintergrund normal. Hyperästhesie der Haut nicht vorhanden, Dermographismus nur angedeutet. Gang des Kindes etwas schwankend und unsicher, nicht ataktisch. *Romberg* negativ. Sensibilitätsprüfung bei dem erst 3jährigen, zudem noch schwerkranken und unruhigen Jungen nicht durchführbar. Sonst außer einer gewissen Steifheit und Klopfempfindlichkeit der Wirbelsäule kein krankhafter Befund feststellbar. Temperatur normal, Harn o. B., Blutbild: Leukocytose von 17200 Zellen. Tuberkulinreaktion mit  $\frac{1}{10}$  mg positiv, die vorher angelegte und nachfolgende *Morose* Salbenreaktion dagegen negativ, ebenso WaR. und der Mikro-*Meinicke*.

Mit Rücksicht auf die Vorgeschichte, den eben geschilderten Befund und den Umstand, daß zur Zeit der Aufnahme des Kindes aus verschiedenen Gegenden Thüringens sporadische Fälle von Poliomyelitis gemeldet und zum Teil von uns beobachtet worden waren, stellen wir die Diagnose einer *Heine-Médinschen* Krankheit.

Unmittelbar nach der Aufnahme wurde wegen der meningealen Reizerscheinungen eine Lumbalpunktion vorgenommen. Sie ergab einen völlig überraschenden Befund, der unsere weiteren diagnostischen Erwägungen in ganz andere Bahnen lenkte. Der Liquor tropfte ganz langsam ab und war ziemlich trübe. Die Globulinreaktionen fielen positiv aus. Die quantitative Zuckerbestimmung ergab einen gegenüber der Norm erheblich erniedrigten Wert, wogegen die Mastixkurve merkwürdigerweise einen negativen Befund zeigte. Kulturell war der Liquor keimfrei, und Tuberkelbacillen konnten weder im Ausstrich nachgewiesen noch gezüchtet werden. Ausschlaggebend war die cytologische Untersuchung des Lumbalpunktates. Es fanden sich nämlich 2450 Zellen im Kubikmillimeter, die bei starker Vergrößerung zum Teil ganz eigenartige Formen darboten. Man sah neben vereinzelt, vorwiegend lymphocytären Gebilden großkernige, vielgestaltige Zellen, die wir mit Sicherheit schon in der Zählkammer als Gewächszellen

ansprechen zu können glaubten, ohne jedoch über deren Charakter etwas aussagen zu können.

Auf Grund dieses Ergebnisses der Liquoruntersuchung sahen wir und veranlaßt, unsere bisherige Diagnose einer *Heine-Medinschen* Krankheit fallen zu lassen und einen durch ein Gewächs bedingten Prozeß an den Meningen oder im Cerebrum selbst mit Durchbruch in den Subarachnoidalraum anzunehmen. In erster Linie dachten wir, daß es sich um einen Fall der eingangs erwähnten, diffusen Geschwulsterkrankung der weichen Hirn- und Rückenmarkshäute handeln könnte. Wir haben später die in Alkohol fixierten Zellen des Lumbalpunktates im Celloidinschnitt untersucht.

Dabei fanden sich neben zahlreichen Lymphocyten große Zellen mit runden, mäßig chromatinreichen Kernen und schmalem Plasmasaum, außerdem auch mehr spindelige Zellen mit dichteren Kernen. Eine Charakterisierung der genannten Zellformen war nicht möglich, um Blutbestandteile konnte es sich jedoch nicht handeln.

Weiterhin war nun die Frage zu klären, ob eine primäre oder metastatische Erkrankung des Zentralnervensystems vorlag. Auf der Suche nach einem Ursprungsgewächs fanden wir röntgenologisch eine Geschwulst des Mediastinums, die später auch klinisch nachweisbar wurde. Wir faßten das Krankheitsbild bei unserem Kinde nunmehr als einen primären, vermutlich vom Thymus ausgehenden Mediastinaltumor auf mit diffuser Metastasierung in die weichen Hirn- und Rückenmarkshäute.

Wie bei der Meningitis carcinomatosa beschrieben, standen auch in unserem Falle im weiteren Verlauf der Beobachtung neben den cerebralen Symptomen die Ausfallserscheinungen vonseiten der basalen Hirnnerven und spinalen Wurzeln im Vordergrund. Drei Wochen nach Beginn der ersten Krankheitserscheinungen war durch Lumbalpunktion trotz Aspiration keine Cerebrospinalflüssigkeit mehr zu gewinnen, während sich der Druck in der Cyste als stark erhöht erwies. Der durch Suboccipitalstich gewonnene Liquor zeigte denselben, oben erwähnten Befund. Demnach bestand eine Verlegung zwischen beiden Punktionsstellen. Sie war vermutlich durch eine Verdickung der von Geschwulstmassen durchsetzten weichen Rückenmarkshäute bedingt, zumal ein Hineinwuchern des Mediastinalgewächses in den Spinalkanal durch röntgenologische Untersuchung der Wirbelsäule auszuschließen war. Bei der Aufnahme am 21. X. 1926 hatte, wie oben beschrieben, eine linksseitige periphere Facialis- und rechtsseitige Hypoglossusparese bestanden. 7 Tage später trat eine rechtsseitige Abducenslähmung auf, am 6. XI. auch eine der linken Seite. Die Pupillenreaktion auf Lichteinfall und Konvergenz erlosch allmählich vollkommen, wobei die Pupillen übermittelweit waren. Am Augenhintergrund sah

man nunmehr eine beiderseitige Stauungspapille mit multiplen Hämorrhagien. Schließlich bildete sich eine doppelseitige Blicklähmung aus mit Amaurose des rechten Auges. Die skiaskopische Untersuchung ergab außerdem keine Nahanpassung. Am 12. XI. wurde auch der rechte Facialis paretisch, dagegen wurde der linke in allen 3 Ästen wieder schwach innerviert. Später stellten sich Schluckbeschwerden ein und beim Trinken kam wiederholt Flüssigkeit aus der Nase. Die Sprache wurde langsam und etwas verwaschen. Der Junge schwitzte stark, besonders am Kopf und zeigte vermehrte Speichelabsonderung. Er klagte über heftiges Kopfweh und Schmerzen in den Armen und Beinen. Schließlich bestand eine Parese der unteren Gliedmaßen mit Hypotonie. Die Bauchdeckenreflexe und der Kremasterreflex blieben dauernd auslösbar, die Blasenfunktion intakt. Die Stuhlentleerung erfolgte anfänglich nur durch Einlauf, später zeigte sich vorübergehend eine Inkontinenz. Die Atmung war zeitweise stridorös, und röntgenologisch ließ sich eine Verdrängung und Kompression der Luftröhre durch die rasch wachsenden Mediastinalgeschwulst nachweisen. Vier Wochen nach der Klinikaufnahme traten die meningealen Reizerscheinungen im Gegensatz zu der Zunahme der Lähmungen vorübergehend etwas in den Hintergrund. Das Erbrechen sistierte, und das Kind nahm etwas mehr an den Vorgängen in seiner Umgebung teil. Es spielte und aß mit Unterstützung sitzend, selbständig, jedoch ermüdeten die Arme auffallend schnell.

Am 9. XII. 1926, 8 Wochen nach Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen erfolgte plötzlich der Tod unter den Zeichen einer Atemlähmung.

*Klinische Diagnose.* Mediastinaltumor mit Metastasen in der Brücke und den Meningen, Stauungspapille, Bronchitis.

Leichenöffnung 36 Stunden nach dem Tode. Auszug aus dem Befundbericht:

Brustbein in ganzer Ausdehnung fest mit den Mediastinalorganen verbunden, die Verwachsungen nur scharf löslich. Oberes Mittelfell von einem ziemlich harten Gewächs von gelbweißer Farbe und leicht höckeriger Oberfläche eingenommen (siehe Abb. 1). Seine Maße betragen: größter Längendurchmesser 10 cm; größte Breite 8 cm. Ein Übergreifen der Geschwulst auf das Brustbein und stärkere Resorptionserscheinungen an dessen Innenfläche nicht nachweisbar. Das Gewächs setzt sich kopfwärts ununterbrochen bis in die Jugulargrube fort, *Schilddrüse* leicht zu isolieren, ohne Zusammenhang mit der Geschwulst (siehe Abb. 1). Paratracheale, supraclaviculare und untere cervicale Lymphknoten vergrößert, von Gewächsmassen durchsetzt. *Thymusdrüse* völlig in den Geschwulstmassen aufgegangen, nicht isolierbar; doch *gleichet die äußere Form des Gewächses, wie aus der Abbildung ersichtlich, im ganzen etwa derjenigen einer normalen Thymusdrüse in entsprechender Vergrößerung.* Caudalwärts greift die Geschwulst auf den Herzbeutel über; Herz etwas nach links gedrängt, im Herzbeutel vermehrte, leicht blutige Flüssigkeit. Lungenhilus beiderseits von Geschwulstmassen um-

mauert. *Vena anonyma* bis über die Einmündungsstelle der *Vena jugularis* hinaus von der Geschwulst umgeben und zusammengedrückt, nach Eröffnung des Gefäßes ist ein Einbruch von Geschwulstmassen sichtbar, über dem die Intima fehlt. Ductus thoracicus ist in seinem oberen Abschnitt kurz vor der Einmündung nicht zu isolieren, der thorakale Teil etwas erweitert, makroskopisch unverändert. Der Aortenbogen, die Artt. subclaviae und Carotiden liegen hinter dem Geschwulstpaket. Auf einen Hauptschnitt durch den Tumor, der zu Sammlungszwecken



Abb. 1. Primäres bösartiges Thymom. 8½ jähr. Knabe. Aufnahme nach dem makroskopischen Präparat.

im ganzen konserviert wird, wird verzichtet, Anschnitte der seitlichen Teile und die Lymphknotenmetastasen zeigen eine graurötliche Farbe, einzelne Blutungen und verstreute Nekrosen. Der rechte Ventrikel und Conus pulm. sind erweitert, nicht verdickt, Wand des rechten Herzohres teilweise von weißlichen Gewächsmassen durchsetzt. In den Lungen vereinzelte Atelektasen, Geschwulstmetastasen makroskopisch nicht sichtbar. Dagegen in beiden *Nieren* umschriebene, bis kirschgroße, in die Marksubstanz hinein sich erstreckende Metastasen. Die übrigen Bauch- und Beckenorgane o. B.

*Schädel:* Kalotte dünn, dem Alter der Leiche entsprechend verknöchert, keine stärkeren Resorptionserscheinungen an der Tabula interna. Dura mater stark gespannt, an Außen- und Innenfläche spiegelnd. Im Sinus long. sup. flüssiges Blut. Pia zart, piale Gefäße hyperämisch. Hirnwindungen abgeflacht, Furchen verstrichen.

Bei Herausnahme des Gehirns werden eigenartige Veränderungen der *Hirnnerven* sichtbar, wie sie in Abb. 2 wiedergegeben sind.

Beiderseits symmetrisch zeigen die Nervi oculomotorii, trigemini, faciales und acustici kolbige, bis zum Eintritt der genannten Nerven in die Foramina der Schädelbasis an Umfang zunehmende Auftreibungen; an den Austrittsstellen der

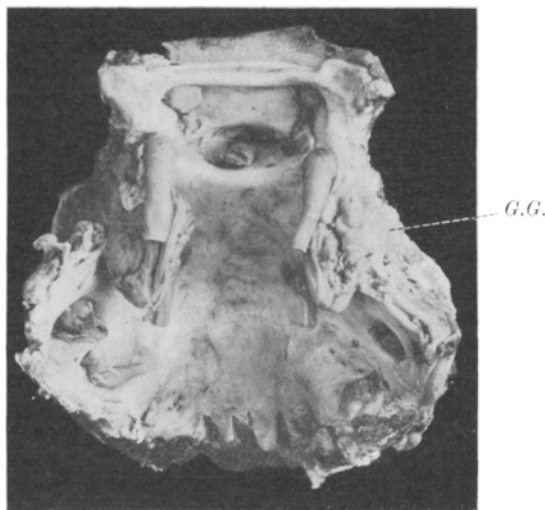


Abb. 2. Geschwulstinfiltration der Hirnnerven bei primärem bösartigem Thymom. Photogramm nach dem makroskopischen Präparat. Erklärung im Text. G.G. = von Geschwulstmassen durchsetztes Ganglion Gasseri.

Nerven aus der Hirnsubstanz selbst sind keine Verdickungen feststellbar. Ganglion *Gasseri* beiderseits ausgedehnt von weißlichen Geschwulstmassen durchsetzt, die einzelnen Trigeminasäste noch isolierbar. Besonders bemerkenswert sind die Veränderungen an den Nervi oculomotorii und trigemini. Die Verdickung des Trigeminus erreicht maximal 1,3 cm Breite, die der Oculomotorii fast 5 mm, wobei deren spindelförmige Auftreibungen vor dem Eintritt der Nerven in das Foramen lacerum, bzw. die Fissura orbitalis sup. kreisförmige durch die Dura mater bedingte Einschnürungen zeigen. Im linken Meatus acusticus int. im Bereich der Nervenscheiden ziemlich ausgedehnte Geschwulstmassen, hier stärker als rechts; auch beide Nervi abducentes verdickt, im ganzen ziemlich gleichmäßig bis auf eine kleine Auftreibung vor dem Eintritt in die Fissura orbitalis inf., die gleichartigen, wenn auch nicht sehr umfangreichen Verdickungen an beiden Nervi glossopharyngei und vagi. Bulbi olfactorii und Nervi optici frei von Veränderungen, desgleichen die übrigen Hirnnerven in ihrem intrakranialen Verlauf.

Basale Hirnarterien zart, Kleinhirntonsillen tief in den Wirbelkanal eingepreßt, Schnitte durch Brücke und Medulla ergeben keinen Befund. Pia mater auch an der Hirnbasis ohne auffallende Veränderungen. Seitenkammern erweitert, ihr Inhalt vermehrt, klar, das Ependym spiegelnd. Der *Plexus chorioideus* der 3. Kammer auffallend verdickt, von weißlichen Gewächsmassen durchsetzt, an den Plexus der Seitenventrikel keine Veränderungen. Aqueductus Sylvii und 4. Kammer leicht erweitert, Kleinhirn o. B. Schnitte durch Stammganglien und Hemisphären zeigen bei mäßigem Blutgehalt eine starke feuchte Durchtränkung der Hirnsubstanz, nirgends herdförmige Veränderungen, Blutungen oder Geschwulstmetastasen. Zirbel und Hypophyse o. B. Im intraorbitalen Teil der Nervi optici keine Auftreibungen. Bulbi olfactorii o. B.

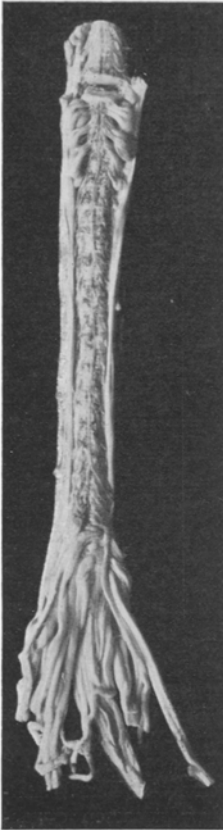


Abb. 3. Geschwulstinfiltration der Halsnerven und Fili terminales bei primären bösartigen Thymom. Photogramm nach dem makroskopischen Präparat.

*Rückenmark:* Dura mater spinalis mäßig gespannt, Außenfläche spiegelnd. Im Bereich der Halsanschwellung und des Conus terminalis unter ihr harte knotenförmige Auftreibungen fühlbar, über denen sich die Dura nicht abheben läßt. Nach Spaltung derselben finden sich an den genannten Stellen, und zwar sowohl an den hinteren, wie in erheblich stärkerem Grade an den vorderen Wurzeln des 4. bis 8. Halsnerven, ferner im Bereich der untersten Lumbalnerven und den Fili terminalis spindelige, symmetrisch die beidseitigen Wurzeln betreffende Auftreibungen von ziemlich fester Konsistenz und weißer Farbe (siehe Abb. 3). Dabei zeigen die Verdickungen der Rückenmarksnerven, insbesondere an den vorderen Wurzeln dasselbe Verhalten wie die der Hirnnerven: Die Veränderungen finden sich lediglich im *intraduralen Teil* der Wurzeln, die extraduralen Abschnitte, Spinalganglien und extravertebrale Nervenstrecken sind frei. An den Austrittsstellen aus dem Rückenmark sind die vorderen Wurzeln von fast normalem Umfang und schwellen erst im Cavum subdurale zu kolbenförmigen Verdickungen an, die wie die Hirnnerven beim Durchtritt der Wurzeln durch die Dura spinalis eine Einschnürung aufweisen und teilweise subdural knotenförmige Anschwellungen bilden. Brust- und oberes Lendenmark normal gestaltet, keine Verdickungen der vorderen und hinteren Wurzeln in ihrem Bereich. Subpial an der Hinterfläche des Rückenmarks über dem Brust- und Lendenmark eine flächenhafte Blutung bei starker Füllung der pialen Gefäße. Pia mater selbst nicht verdickt, leicht von der Rückenmarkssubstanz abziehbar. Schnitte durch das Halsmark oberhalb der beschriebenen Veränderungen weisen normale Zeichnung auf, keine Geschwulstmetastasen oder Übergreifen des Gewächses auf das Rückenmark.

*Anatomische Diagnose:* Bösartiges Gewächs des vorderen Mediastinum mit Übergreifen auf Herzbeutel und Lungenhilus und Einbruch in die Vena anonyma. Metastase im Plexus chorioideus der 3. Kammer, ausgedehnte Metastasierung im Bereich der Wurzeln der Hirn- und Rückenmarksnerven einschließlich der Cauda equina, sowie im Ganglion Gasseri. Metastasen im rechten Herzhorn, den Halslymph-

*knoten und den Nieren. Hydrocephalus internus, Zeichen gesteigerten Hirndruckes, Hirnödem. Subpiales Hämatom im Bereich des Brust- und oberen Lendenmarks, Hämorrhagisches Exsudat im Herzbeutel und beiden Pleurahöhlen, Kompressionsatelektasen in beiden Unterlappen, Erweiterung des rechten Herzens, Milzhypertrophie.*

Vom pathologisch-anatomischen Gesichtspunkt aus interessieren im vorliegenden Fall einmal die *Morphologie* und *gewebliche Abkunft* des *Mediastinalgewächses*, ferner die Art und das *Zustandekommen* der eigenartigen *Metastasierung* im *Zentralnervensystem*.

Zur histologischen Untersuchung gelangten verschiedene Stücke aus den Rand- und hinteren Teilen des Ursprungsgewächses, Lymphknoten- und Nieren-

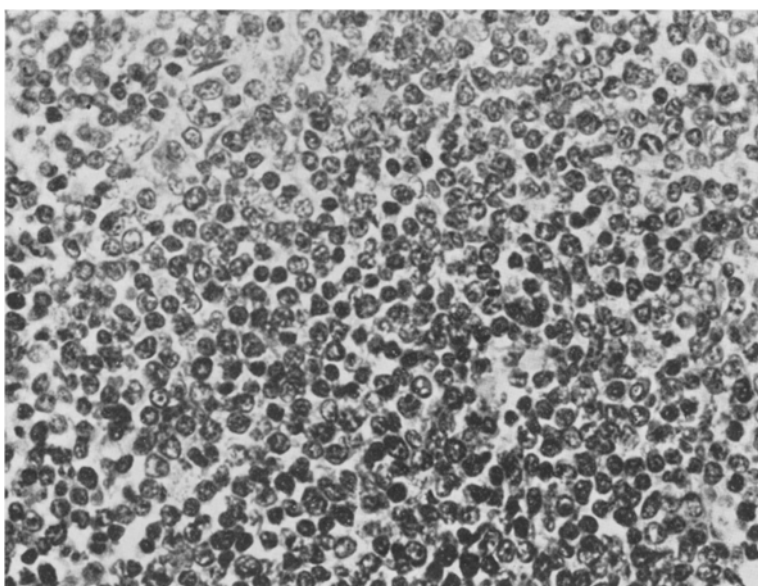


Abb. 4. Vorwiegend rundzellige, Thymusrindenzellen gleichende Geschwulstteile aus den Randabschnitten des Ursprungsgewächses. Giemsa-Färbung. Mikrophotogramm. Zeiss: Vergr. 500 fach.

metastasen, der Plexus chorioideus des 3. Ventrikels, ein Teil des Ganglion *Gasseri*, Teile der befallenen Hirn- und Rückenmarksnerven sowie dieses selbst. Fixation in Formol. Färbetechnik: Die gewöhnlichen Kern- und Plasmafärbungen, die von *Schridde* angegebene Methode zur Darstellung der Lymphocytengranula, ferner Färbungen mit Sudan III und Markscheidenfärbungen.

Die dem *Ursprungsgewächs* entnommenen Stücke bestehen, wie aus Abb. 4 ersichtlich, aus dicht nebeneinanderliegenden, lymphocyten-ähnlichen Zellen mit großen, mäßig chromatinreichen Kernen. Das Zellplasma bildet einen feinen, nur sehr schmalen Saum um den Kern, in ihm sind auch mittels der Färbung nach *Schridde* nur unvollkommen Granula darzustellen. Zwischen diesen Zellen finden sich stellenweise



epitheliale Gebilde, jedoch in den untersuchten Teilen des Ursprungsgewächses nur ganz vereinzelt und spärlich, das Bild beherrschen hier vollständig die runden lymphocytenähnlichen Zellen. Ein Stroma fehlt so gut wie ganz, vereinzelt finden sich feine Bindegewebsfasern zwischen den Geschwulstzellen, die dann jedoch mit dem perivascularären Bindegewebe der verhältnismäßig zahlreichen Gefäße mittleren und kleineren Umfanges in Verbindung stehen. Bildungen, die an *Hassal-*

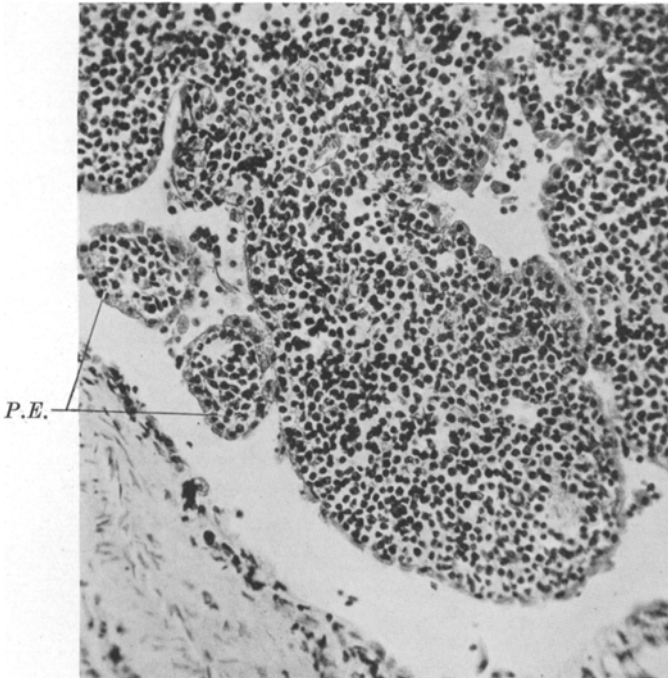


Abb. 5. Metastase eines primären bösartigen Thymoms im Plexus chorioideus des 3. Ventrikels. Mikrophotogramm. Vergr. 233 fach. v. Giesonfärbung. P.E. = Plexusepithel.

sche Körperchen erinnern, oder solche selbst konnten in den untersuchten Stückchen des Ursprungsgewächses nicht nachgewiesen werden.

Ein wesentlich anderes, für die Frage der geweblichen Abstammung der Geschwulst entscheidendes Bild zeigt die *Metastase im Plexus chorioideus* der 3. Kammer (s. Abb. 5, 6 und 7). Die im Normalzustand schlanken schmalen Plexuszotten sind in ihren peripheren Abschnitten unformig verdickt, ihr Epithel zum größten Teil gut erhalten (Abb. 5 P.E.), an einzelnen Stellen noch mit Bürstensaum versehen. Die zentralen Teile der Zotten sind im Übermaß angefüllt mit runden, dicht aneinanderliegenden Geschwulstzellen von gleichem Typ, wie

die beim Primärtumor beschriebenen. Sie sind hier vorwiegend perivascular angeordnet und bilden dicke Zellmäntel um die Gefäße, ein Verhalten, das an anderen, anschließend zu beschreibenden Abschnitten der Plexusmetastase noch viel deutlicher in Erscheinung tritt. In diesen finden sich schmalere oder breitere Nester und Rasen *epithelialer Gebilde*, die in kompakten Strängen aneinanderliegen. Die Zellen sind verhältnismäßig groß mit eiförmigen Kernen und ziemlich reichlichem Plasma, welches in den zentralen Teilen unscharf begrenzt ist, oft

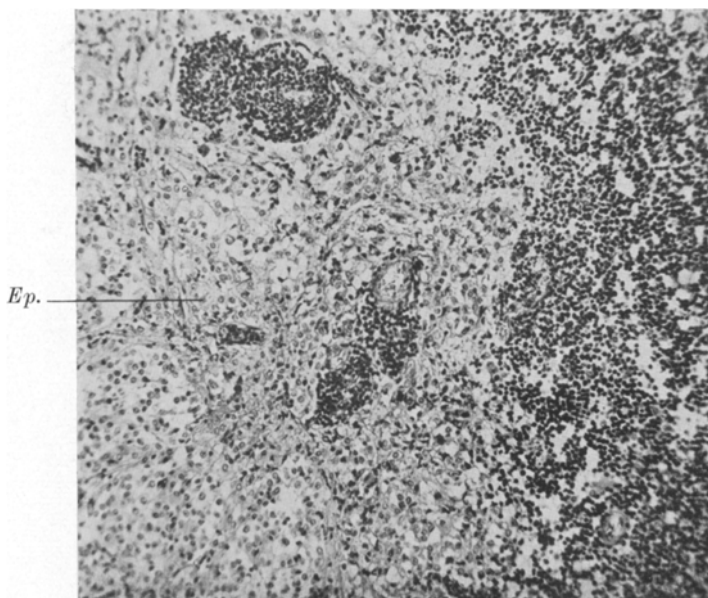
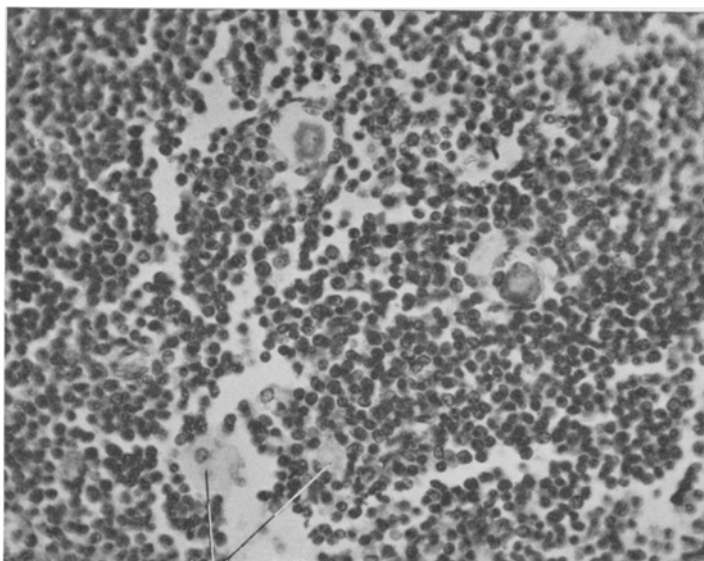


Abb. 6. Metastase im Plexus chorioidens. Epithelialer und rundzelliger Anteil der Geschwulst. Perivaskuläre Anordnung der rundzelligen Elemente. Mikrophotogramm. Vergr. 115 fach. Giemsaefärbung. Ep. = epitheliale Anteile.

unmittelbar in das Plasma der Nachbarzelle überzugehen scheint, während in den peripheren Abschnitten teilweise deutliche Zellmembranen zu erkennen sind. In diesen epithelialen Zellnestern finden sich einzelne Stellen, an denen die Tumorelemente mehr spindelige Formen annehmen und dichter aneinandertreten, wodurch Bilder entstehen, die an die zelligen Vorgänge bei Entstehung *Hassalscher* Körperchen erinnern; doch nehmen die genannten Bildungen hier niemals wirklich konzentrische Form an, wie sie *Babes*, *Kneringer* und *Priesel* beschrieben haben. Bemerkenswert ist das Verhalten der lymphocytenähnlichen Geschwulstzellen in diesen Abschnitten. Wie erwähnt (s. Abb. 6), sind sie vorwiegend um die Gefäße angeordnet und dringen von da aus

in die epithelialen Formationen unter Auflockerung derselben ein; schließlich finden sich bei Überzahl dieser Gebilde nur noch vereinzelte epitheliale Zellen zwischen ihnen verstreut, das histologische Bild gleicht dann völlig dem oben bei der Primärgeschwulst geschilderten. In diesen so aufgebauten Geschwulstzapfen sind, wie in Abb. 7 wiedergegeben, eindeutige *Hassalsche* Körperchen in den verschiedenen Entwicklungsphasen bis zur völligen Hyalinisierung nachweisbar.

Über die Histologie der übrigen Metastasen ist nur wenig zu sagen; in ihnen sind so gut wie ausschließlich die lymphocytenähnlichen Zellformen vor-



H.K.

Abb. 7. H.K. = Hassalsche Körperchen in verschiedenen Entwicklungsstadien in der Plexusmetastase. Mikrophotogramm. Vergr. 350fach. Färbung nach v. Gieson.

herrschend. Die Gewächsausbreitung erfolgt im Bereich der *Hirn- und Rückenmarksnerven* übereinstimmend entlang der peri- und endoneuralen Lymphbahnen und der Bindegewebssepten unter Kompression der Nervenbündel und Degeneration der Markscheiden (siehe Abb. 8). Im *Ganglion Gasseri* dringen die Geschwulstelemente von den perineuralen Lymphbahnen des Trigeminus aus gegen die Ganglienzellkomplexe vor und durchsetzen dieselben vollständig. Die Ganglienzellen sind z. T. deformiert mit starker Pigmentation und Auflösung der chromophilen Substanz in verschiedenen Stadien, teilweise völlig degeneriert. Bemerkenswert ist an den befallenen Rückenmarksnerven, daß auch die Pia mater in unmittelbarer Umgebung der Durchtrittsstellen der Nerven von Tumorelementen durchsetzt ist, daß jedoch ein Übergreifen der Geschwulst entlang der vorderen oder hinteren Wurzeln oder den Gefäßen der Vasocorona auf die Rückenmarkssubstanz selbst nicht festzustellen ist. Letztere zeigt lediglich ein ausgesprochenes Ödem ohne sonstige pathologische Veränderung (Brustmark).

Es handelt sich demnach im vorliegenden Fall, wie besonders aus der Beschreibung der Gewächsmetastase im Plexus chorioideus hervorgeht, um eine Geschwulst, *die aus zwei verschiedenen Anteilen zusammengesetzt ist*, einem epithelialen, zum Teil syncytiumähnlichen und einem, an Umfang überwiegenden, aus lymphoiden, runden Zellen bestehenden. Daß die Mediastinalgeschwulst als Ursprungsgeschwulst anzusprechen ist, dürfte keinem Zweifel unterliegen. Wesentlicher ist die Frage, von welchem Organ sie ihren Ausgang genommen hat.

Die überwiegende Mehrzahl aller primären Geschwulstbildungen des vorderen Mediastinums zeigen histologisch den Charakter von Lym-

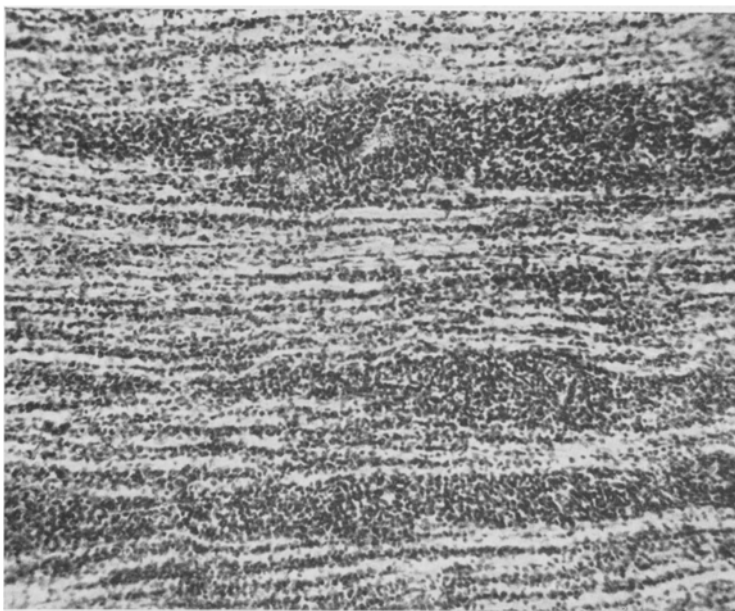


Abb. 8. Ausbreitung der Geschwulstzellen entlang der endo- und perineuralen Lymphbahnen der Cauda equina. Mikrophotogramm. Vergr. 115 fach. Giemsa-Färbung.

phosarkomen. Als Ausgangspunkt kommen für sie in erster Linie in Betracht die vorderen mediastinalen Lymphknoten, sowie die Thymusdrüse, und zwar deren Rindenanteil; vorausgesetzt wird allerdings dabei, daß die Thymusrindenzellen den Lymphocyten gleichartige, sekundär in die epitheliale Thymusanlage eingewanderte Gebilde sind, was bekanntlich umstritten ist (*Maurer, Schridde, Stöhr* gegenüber *Hammar, Maximow, Laurell* u. a.). Schon *Virchow* hat rein makroskopisch auf wichtige Unterscheidungsmerkmale zwischen den thymogenen und lymphogenen Rundzellensarkomen des vorderen Mediastinums aufmerksam gemacht. Während erstere in ihrer äußeren Form

im wesentlichen die einer normalen Thymusdrüse beibehalten, gleichförmigen Bau und mehr weichere Konsistenz aufweisen, bilden letztere knollige, harte, fibröse Geschwülste, deren Zusammensetzung aus einzelnen Drüsenknoten auf dem Schnitt leicht erkennbar ist. Für die von der Thymusdrüse ausgehenden Gewächse ist weiterhin charakteristisch ihr Übergreifen auf den Herzbeutel und ihre trotz oft außerordentlicher Größe scharfe Abgrenzung an der Jugulargrube unterhalb der Schilddrüse, für die lymphogenen Sarkome dagegen ihr Übergreifen auf die Lungen. Diesem gegensätzlichen Verhalten der mediastinalen Geschwülste, insbesondere ihrer Form und Lage wird auch von neueren Untersuchern, u. a. C. Sternberg, eine besondere diagnostische Bedeutung zugesprochen.

Entsprechend dem geschilderten Aussehen des Mediastinalgewächses in unserem Falle, seiner Form und Lage, sowie dem sonstigen Verhalten (Übergreifen auf das Perikard) wäre demnach dasselbe schon makroskopisch mit größter Wahrscheinlichkeit als primär von der Thymusdrüse ausgehende Geschwulst anzusprechen. Den endgültigen Entscheid kann nur die histologische Untersuchung erbringen.

Unter den primär vom Thymus ausgehenden bösartigen Gewächsen stehen der Zahl nach an erster Stelle die von den kleinen Rindenzellen ausgehenden Sarkome (Lymphosarkome), während dagegen Carcinome, die die epithelialen Anteile dieses Organs zur Matrix haben, außerordentlich selten sind. In neuerer Zeit sind von Eisenstädt, Rubaschow, Largiadér, Schmidtman u. a. derartige Geschwülste beschrieben.

Als sicher von der Thymusdrüse ausgehende Gewächse bezeichnet Wiesel diejenigen, in denen sich histologisch unzweifelhaft Thymusreste, vor allem Hassalsche Körperchen nachweisen lassen. Dazu ist zu bemerken, daß letztere sowohl in Lymphosarkomen (Forstner, Coenen, de la Camp u. a.), wie auch in Carcinomen der Thymusdrüse vorkommen können. Die Diagnose „primärer Thymustumor“ kann daher in solchen Fällen, in denen keine Hassalsche Körperchen nachzuweisen sind, nur unter Berücksichtigung aller vorher skizzierten Einzelheiten mit Wahrscheinlichkeit gestellt werden, wenn auch das Fehlen von Hassalschen Körperchen durchaus nicht gegen die tymogene Natur der betreffenden Geschwülste spricht. Auch die von Schridde angegebene Darstellung der Altmannschen Granula der Thymusrindenzellen als wesentliches Unterscheidungsmerkmal gegenüber den Lymphocyten versagt in den meisten Fällen von bösartigen kleinzelligen Thymusgeschwülsten. Andererseits beweist das Vorhandensein einzelner Hassalscher Körperchen in einem Mediastinaltumor, worauf Brand u. a. mit Recht hinweisen, noch nicht unbedingt dessen thymogene Natur, da es sich dabei um Reste oder versprengte Teile normalen Thymusgewebes handeln kann. Finden sich jedoch die genannten Gebilde

auch in den Metastasen, so ist das Ursprungsgewächs in jedem Falle als mit Sicherheit von der Thymusdrüse ausgehend anzusprechen. — Aus den genannten Gründen wurde deshalb auf eine weitere Untersuchung des Primärtumors, die nur nach Zerlegung desselben hätte erfolgen können, verzichtet, um das wertvolle Präparat der Sammlung zu erhalten; es kann nach dem Gesagten keinem Zweifel unterliegen, daß auch in der Mediastinalgeschwulst epitheliale Anteile neben überwiegend rundzelligen Teilen vorhanden sein müssen. —

Die genannten Tatsachen erklären die Widersprüche, die sich in der Deutung der Histogenese mediastinaler Gewächse ergeben haben, und die dazu führten, daß unter anderen *Hoffmann* jede Unterscheidungsmöglichkeit zwischen Thymusgewächsen und Neubildungen, die von anderen Mediastinalorganen ausgehen, überhaupt ablehnt, *Letulle* dagegen sämtliche bösartigen Gewächse des vorderen Brustfellraumes vom Thymus ableitet.

In neuerer Zeit (1923) haben *Kneringer* und *Priesel* erstmalig eine zweifellos vom Thymus ausgehende Neubildung beschrieben, die sich histologisch als Mischgeschwulst erwies, und einerseits aus Bindegewebe und kleinen Thymusrindenzellen, andererseits epithelialen Formationen bestand. Es ist dies die erste in dem Schriftum niedergelegte Beobachtung eines echten „Thymoms“ im Sinne von *Schridde*, der diesen, von *Grandhomme* und *Simmonds* für die rundzelligen Thymusgeschwülste geprägten Begriff, lediglich für diejenigen Geschwülste gelten lassen will, die gleichzeitig Mark- und Rindenbestandteile enthalten!

Es handelt sich in dem Fall von *Kneringer* und *Priesel* um einen 71jährigen Mann, der infolge einer tuberkulösen Pleuritis starb. Als Nebebefund ergab die Obduktion ein verhältnismäßig großes Mediastinalgewächs, das nur an umschriebener Stelle auf das Lungenparenchym übergegriffen hatte; weitere Metastasen waren nicht vorhanden. Die Geschwulst ist also trotz ihrer histologisch zweifellosen Bösartigkeit, im klinischen Sinne als verhältnismäßig gutartig anzusehen, wofür auch spricht, daß der Kranke bis 10 Jahre vor seinem Tod stets gesund gewesen war, die Geschwulst keine klinischen Anzeichen gemacht hatte. Morphologisch bestand sie in der Hauptmasse aus epithelialen Bildungen, in denen *Hassalsche* Körperchen in allen Entwicklungsstadien nachgewiesen werden konnten, in anderen Abschnitten hinwieder aus lymphocytenähnlichen Rundzellen, die teilweise eine ausgesprochene perivaskuläre Anordnung erkennen ließen und in die epithelialen Stränge unter Aufsplitterung derselben eindrangen. — Dem histologischen Aufbau nach gleicht die Geschwulst völlig den von *Schmincke* mehrfach beschriebenen lympho-epithelialen Gewächsen, so daß die Verfasser, unter Voraussetzung der Gleichheit der Thymusrindenzellen mit Lymphocyten, die Neubildung in ihrem Fall als „Lymphoepithelioma thymi“ bezeichnen.

Eine zweite, der genannten histologisch völlig entsprechende Beobachtung, die der Verfasser ebenfalls als lymphoepitheliale Geschwulst (der Schilddrüse) bezeichnet, beschreibt neuerdings *Babes* (1927).

Die Geschwulst wurde operativ bei einem jungen Mann, dessen Alter nicht angegeben ist, aus der Schilddrüsengegend entfernt. Histologisch fanden sich in

den epithelialen Anteilen gleichfalls Bildungen, die jungen *Hassalschen* Körperchen sehr ähnelten, ein stärkeres bösartiges Wachstum oder Metastasen wurden bei der Operation nicht beobachtet. Auch diese Geschwulst ist zweifellos thymogener Natur, wie *Babes* wahrscheinlich macht, aus einem in die Schilddrüse versprengten Thymuskeim heraus entstanden.

Als *dritte einschlägige Beobachtung* einer sicher von der Thymusdrüse ausgehenden, histologisch aus Mark- und Rindenelementen zusammengesetzten malignen Neubildung ist der vorliegende Fall den vorangehend beschriebenen anzureihen. Von diesen unterscheidet er sich jedoch in vielen Einzelheiten wesentlich, in erster Linie durch seine zweifellos sehr große Bösartigkeit. Im allgemeinen sind alle primären Thymusgewächse als sehr bösartig zu bezeichnen, insbesondere die sarkomatösen Formen. Vielleicht ist gerade in dem oben geschilderten Überwiegen der lymphatischen Tumoranteile über die epithelialen in unserem Falle, im Gegensatz zu den Beobachtungen von *Kneringer* und *Priesel*, wie *Babes*, die Ursache der außerordentlichen Bösartigkeit zu suchen! *Metastasen eines primären Thymustumors in das Zentralnervensystem sind, soweit ich die Literatur übersehe, bisher überhaupt nicht beschrieben.*

Durch die Metastase im Plexus chorioideus in unserem Falle, die, wie so oft in Metastasen die Zusammensetzung der Geschwulst aus 2 Komponenten und deren Beziehungen zueinander in klarster Weise zeigt, ist erst die Diagnose eines zweifellos primären malignen Thymoms gesichert worden! Dabei zeigen die lymphocytenähnlichen Tumorelemente in der Metastase die schon von *Kneringer* und *Priesel* beschriebene typische perivaskuläre Anordnung; auch das Eindringen der genannten Zellen in die epithelialen Formationen und deren Auflösung läßt sich eindeutig verfolgen. Doch halte ich die von den genannten Autoren hieraus gezogene Folgerung, daß dieses Verhalten der beiden Tumoranteile bis zu gewissem Grade ein Spiegelbild der normalen Entwicklung der Thymusdrüse darstelle, für zu weitgehend; dazu ist doch das Wachstum einer malignen Geschwulst ein viel zu atypisches, wenn auch von den Tumorelementen selbst, wie gerade häufig in Thymustumoren und auch in unserem Falle, die höchste Differenzierungsmöglichkeit des Muttergewebes erreicht wird. Die von *Kneringer* und *Priesel* bei der unbestreitbaren Ähnlichkeit der Struktur des von ihnen beschriebenen Thymusgewächses mit den lymphoepithelialen Neubildungen für ersteren gewählte Bezeichnung „Lymphoepithelioma thymi“, die später von *Babes* übernommen wurde, scheint mir erst dann wirklich berechtigt zu sein, wenn die Streitfrage über die Genese der Thymusrindenzellen in der Tat im Sinne der *Hammar-Maximowschen* Ansicht entschieden ist. Bis dahin ist meines Erachtens die Bezeichnung „Thymom“ für derartige aus Mark- und Rindenanteilen bestehende primäre Gewächse der Thymusdrüse nach dem Vorschlag von *Schridde*

zweckentsprechender. Die rein epithelialen Geschwülste wären dann als Thymuscarcinome, die Lymphosarkomen ähnelnden, zweifellos von den Thymusrindenzellen ausgehenden, mit oder ohne Bildung von Hassal'schen Körperchen als Thymusrindenzellensarkome zu bezeichnen.

Pathologisch-anatomisch, wie klinisch besonders beachtenswert ist in unserem Falle die *eigenartige Geschwulstmetastasierung ins Zentralnervensystem*; sie dürfte in dieser Form, zumal bei einem 3½-jährigen Kind, einzigartig in dem Schrifttum sein (vgl. Abb. 2 und 3). Wie einleitend erwähnt, ist die diffuse Geschwulsterkrankung der Hirn- und Rückenmarkshäute ein anatomisch schon lange bekanntes Krankheitsbild, dessen klinische Diagnose wegen der nicht einheitlichen und verwickelten Symptomatologie sehr schwierig, mitunter unmöglich ist. Erst seit Vervollkommnung der Liquordiagnostik ist es in einzelnen Fällen (im ganzen bisher etwa 10) durch Nachweis von Geschwulstbestandteilen im Liquor gelungen, die Diagnose schon klinisch zu sichern; auch in unserem Falle konnten Geschwulstbestandteile im Leben im Liquor nachgewiesen werden (s. S. 494).

Bei der diffusen Carcinose der Meningen handelt es sich in seltenen Fällen um eine primäre Geschwulstentwicklung in der Leptomeninx selbst, und ein Befallenwerden der Hirn- und Rückenmarkshäute durch ununterbrochenes Weiterwachsen der Geschwulst (primäre Melanoblastome, Sarkome der Pia mater); in weiteren Fällen um primär an anderen Stellen des Zentralnervensystems (Dura mater, Hirn- oder Rückenmarkssubstanz) entstandene Neubildungen mit sekundärem Übergreifen auf die weichen Hirnhäute und diffuser Ausbreitung in diesen, schließlich um eine metastatische Geschwulstentwicklung bei primären Gewächsen der verschiedensten Organe (Magen-Darm, Uterus, Mamma). Während aber bei den genannten primären oder metastatischen Geschwulsterkrankungen der Hirnhäute die Ausbreitung entweder durch unmittelbares Übergreifen und über die engeren Lymphbahnen der betreffenden Häute, in zweiter Linie erst über den Subarachnoidalraum erfolgt, ist hiergegen eine Gruppe verhältnismäßig seltener Neubildungen des Gehirns gesondert hervorzuheben, bei welchen infolge der Eigenart und Lage des Muttergewebes, wenn überhaupt, eine Fernmetastasierung in erster Linie auf dem Liquorwege erfolgt; es sind dies die primären Plexuscarcinome. Selbstverständlich können die genannten Gewächse auch unmittelbar auf die umgebende Hirnsubstanz übergreifen — es ist dies sogar ein sehr häufiges Vorkommnis — und rufen dann die auch anderen Hirngewächsen eigenen Symptome hervor. In einigen wenigen in dem Schrifttum niedergelegten Beobachtungen ist es jedoch zu einem Einbruch von Geschwulstzellen durch die frei im Liquor flottierenden Zotten hindurch in diesen und zu Implantationsmetastasen im Subarachnoidalraum gekommen. Auch



bei anderen primären oder metastatischen Geschwülsten des Gehirns kann gelegentlich eine derartige Geschwulstzellenverschleppung auf dem Liquorwege erfolgen; so beschreibt *Berblinger* eine Beobachtung von primärem Zirbelkrebs mit ausgedehnten Metastasen im Subarachnoidalraum des Rückenmarks, die ganz zweifellos über den genannten Weg erfolgt waren.

Diese Art der Geschwulstmetastasierung ist, worauf schon *Kono* hinweist, von ganz besonderer Wichtigkeit für die noch heute umstrittene Frage der Liquorströmung! Wie so oft schon, dürften auch hierfür pathologisch-anatomische Beobachtungen, wie die genannten und der vorliegende Fall, von wesentlicher und entscheidender Bedeutung sein, zumal bei der Schwierigkeit und Unzugänglichkeit der unmittelbaren Beobachtung biologischer Vorgänge im Gehirn physiologische Untersuchungen trotz verfeinerter Technik die Strömungsverhältnisse und Abflußwege des Liquor cerebrospinalis bisher nicht restlos zu klären vermochten.

Als Bildungsstätte des Liquor cerebrospinalis kommen in erster Linie, wie schon frühere Untersuchungen (*Askanaazy, Becher, Propping* u. a.) ergaben, und neuerdings *Schaltenbrand* und *Putnam*, *Schönfeld* und *Leipold* teilweise durch experimentelle direkte Beobachtungen wieder bestätigen konnten, die Plexus chorioidei in Betracht. Umstritten sind jedoch einmal die Ursachen und Art und Weise der Liquorströmung, sowie seine Abflußwege. Entgegen der Ansicht von *Propping*, daß die Flüssigkeitsströmung durch Volumenveränderung der spinalen Venenplexus entsteht, und im hinteren Raum vom spinalen Subarachnoidalraum zum cerebralen und in die Ventrikel stattfindet, glauben *Becher* wie *Walter*, daß eine besondere Liquorströmung im Subarachnoidalraum überhaupt nicht bestehe, sondern daß derselbe infolge der respiratorischen und pulsatorischen Druckschwankungen lediglich eine Art Pendelbewegung ausführt, die gleichzeitig eine geringe Durchmischung des Liquors bedingt. *Dahlström* und *Wiederöe* nehmen ebenso wie *Bielschowsky* und *Unger* an, daß der Liquor von den Kammern aus durch das Foramen *Magendi* und die Recessus laterales zur Cisterna cerebellaris fortbewegt werde, von wo aus ein Teil zum cerebralen Subarachnoidalraum geht, sich über das Gehirn verteilt und in der Bahn der Gehirnnerven abgeführt wird, während ein anderer Teil in den spinalen Subarachnoidalraum und von da über die spinalen Nervenwurzeln nach außen gelangt. Das Vorhandensein des Foramen *Magendi* ist noch nicht restlos bewiesen! Neuere experimentelle Untersuchungen von *Schaltenbrand* und *Putnam*, die nach intravenöser Fluoresceineinspritzung den Übertritt des Farbstoffes in den Liquor und seine weitere Bewegung in ihm durch unmittelbare Beobachtung nach Schädeltrepanation verfolgten, ergaben, daß das Fluorescein durch die Plexus chorioidei und die Arterien und Venen des Subarachnoidalraumes in den Liquor übertritt, daß es jedoch lediglich durch die Foramina *Luschkae* aus dem 4. Ventrikel in die Cisterna magna gelangt; ein Foramen *Magendi* besteht nach ihnen im Gegensatz zu den Angaben von *Karlsfors*, *Marchand* und *Dietrich* nicht! — Hinsichtlich der Frage der Abflußwege des Liquors haben die genannten Untersuchungen keine weiteren Aufklärungen gebracht.

Die Liquoraufsaugung erfolgt nach *Stephanus-Horbatzky* (angef. nach *Kono*) in erster Linie über die subarachnoidalen Nervenscheiden zu den Lymphgefäßen der

extraduralen Nervenabschnitte. Weitere Abflußmöglichkeiten bestehen einmal durch unmittelbaren Übertritt des Liquors in die Hirnvenen, oder über die perivaskulären Lymphbahnen in den großen Kreislauf. Eine ganz zufällige, die Richtigkeit der vorstehenden Angaben bestätigende Beobachtung teilt *Kono* mit: Einem 31jährigen Individuum mit Lungen- und Meningealtuberkulose war 24 Stunden vor dem Tode nach Liquorentnahme in entsprechender Menge Olivenöl mit Kreosot vermischt aus therapeutischen Gründen lumbal eingespritzt worden. Bei der Obduktion fand sich das injizierte Öl in reichlicher Menge im cerebrospinalen Subarachnoidalraum und den Ventrikeln vor; ferner konnte schon makroskopisch in der Umgebung des Ganglion *Gasseri* und den Nervenscheiden des Trigemini, Acustici, Facialis, Vagus und Accessorius reichlich Öl nachgewiesen werden. Die mikroskopische Untersuchung ergab, daß das Öl ringförmig tief in die Lymphbahnen der Hirn- und Rückenmarksnervenscheiden eingedrungen war. Auch in einem 2. ähnlichen Falle, in dem die eingespritzte Ölmenge jedoch geringer war, wurde z. T. makroskopisch, teilweise mikroskopisch das gleiche Verhalten festgestellt.

Diese, bis zu gewissem Grade physiologische Vorgänge wiedergebenden Beobachtungen, wie vor allem die von *Kono* und *Berblinger*, wie *Bielschowsky* und *Unger*, *Pette*, *Grund* u. a. mitgeteilten Fälle von Geschwulstmetastasierung im Subarachnoidalraum sprechen mit Sicherheit dafür, daß in der Tat zum mindesten ein beträchtlicher Teil des Liquors cerebrospinalis über die Subarachnoidalscheiden der Hirn- und Rückenmarksnerven in deren extradurales und extravertebrales Lymphgefäßsystem abfließt! Eine weitere Bestätigung hierfür bildet die eigenartige Metastasierung in unserem Falle.

Die Metastase im Plexus chorioideus ist auf dem Blutwege zustande gekommen, der Einbruch des Ursprungsgewächses in die Vena anonyma konnte schon makroskopisch eindeutig festgestellt werden! Die auffallende Geschwulstentwicklung im Bereich der Hirn- und Rückenmarksnerven kann unmöglich ebenfalls auf dem Blutwege erfolgt sein, da dann eine Erklärung für das isolierte Befallensein einzelner Nervenabschnitte, sowie für das Fehlen jeder anderen Metastase in der Gehirn- und Rückenmarkssubstanz nicht zu geben ist; auch ein ununterbrochenes Weiterwuchern der Geschwulstelemente von der Plexusmetastase aus ist unmöglich. Der bereits im Leben gelungene Nachweis von Geschwulstzellen im Liquor beweist die Richtigkeit der Annahme, daß die weitere Geschwulstausbreitung im Zentralnervensystem allein auf dem Liquorwege zu erklären ist!

Wie mehrfach bei primären Plexuscarcinomen, so sind auch in unserem Falle von der Metastase im Plexus chorioideus aus Geschwulstzellen in den Liquor gelangt — histologisch sind in Schnitten durch den Plexus massenhaft rundzellige Geschwulstbestandteile außerhalb der Zotten festzustellen —, und folgten, im Liquor suspendiert, dessen Strömung und physiologischen Abflußwegen. Die intraduralen perineuralen Lymphbahnen fast aller Hirn- und der befallenen vorderen und hinteren Wurzeln der Spinalnerven sind, wie Seite 502 geschildert, mantelförmig

von Gewächszellen durchsetzt. Die teilweise Haselnußgröße erreichenden kolbigen Auftreibungen der befallenen Nerven im Subduralraum, und deren ringförmige Einschnürung vor dem Durchtritt durch die Dura mater weisen darauf hin, daß an dieser Stelle *eine physiologische Enge der abführenden Lymphwege* bestehen muß, die ihrerseits eine gewisse Liquorstauung bedingt. Infolgedessen kommt eine massenhafte Ansiedlung von Geschwulstzellen oberhalb der genannten Stelle zustande, welche bei Nachströmen weiterer Elemente eine erhebliche Zusammenpressung der Nervenbündel zur Folge hat; ich glaube, daß gerade dadurch die ersten klinischen Symptome einer Schädigung der betreffenden Nerven ausgelöst werden. So deuteten in der Tat auch die ersten Anzeichen in unserer Beobachtung auf eine Lähmung derjenigen Hirnnerven, die anatomisch am stärksten befallen waren (Facialis, Trigeminus, Oculomotorius-Schiefstellung des Gesichts, Lagophthalmus, Facialisparese). Bei zunehmender Verdickung der Nerven und Durchsetzung mit Geschwulstmassen traten nach und nach Lähmungserscheinungen auch der übrigen befallenen Nerven auf: Abducens und Hypoglossuslähmung, schließlich Schluckbeschwerden, während demgegenüber Symptome seitens der infiltrierten Rückenmarksnerven im ganzen zurücktraten. Der Tod des Kindes erfolgte unter den Zeichen der Atemlähmung, die einmal durch Druck auf die Medulla oblongata infolge Hirndrucksteigerung bei Verlegung des Liquorabflusses durch die Geschwulstinfiltration der Halsnervenwurzeln, in erster Linie aber wohl durch Vaguslähmung zu erklären ist.

Wie erfolgte die eigenartige isolierte Metastasierung im Bereich der Rückenmarksnerven? Auch hierfür geben die oben geschilderten Wege der Liquorströmung und -resorption, sowie klinische Befunde wesentliche Anhaltspunkte.

Wie dargelegt, gelangt ein Teil des Liquors aus der Cisterna magna in den spinalen Subarachnoidalraum und wird über den Weg der Rückenmarksnervenwurzeln in die peripheren perineuralen Lymphbahnen abgeführt. Es ist anzunehmen, daß zunächst die mit dem Liquor verschleppten Gewächsbestandteile, wie auch im Falle *Berblingers*, an den Fili terminales und den Wurzeln der unteren Lumbalnerven eingepflanzt wurden. Möglicherweise kommt hierfür ein Absintern oder Absinken der Geschwulstzellen lediglich der Schwere nach in Frage, doch wäre auch denkbar, daß gerade über die unteren Lumbalnerven der größte Teil des Liquor spinalis abgeführt wird. Für die primäre metastatische Geschwulstentwicklung in der Cauda equina spricht auch die Tatsache, daß bei der ersten Lumbalpunktion ohne Schwierigkeiten Liquor in genügender Menge gewonnen werden konnte, was bei einer vorausgegangenen Durchsetzung der Halsnervenwurzeln und der dadurch bedingten kranial gerichteten Rückstauung des Liquors wohl

kaum gelungen wäre! Durch die diffuse Geschwulstausbreitung in den Fili terminales und den unteren Lumbalnervenzwurzeln und die Verstopfung aller unteren Abflußbahnen des Liquors muß eine Stauung desselben im spinalen Subarachnoidalraum eingetreten sein, welche ihrerseits dann die Einpflanzung von Geschwulstteilen im Bereich der Halsanschwellung begünstigte; wie bei der makroskopischen Beschreibung des Rückenmarks dargelegt, sind ausschließlich die Wurzeln der untersten, im Bereich der *Intumescencia cervicalis* gelegenen Halsnerven durchsetzt. So dürfte wohl am zwanglosesten die eigenartige Geschwulstmetastasierung in den spinalen Nervenzwurzeln zu erklären sein!

Nachdem durch übermäßige Volumenzunahme der befallenen Halsnervenzwurzeln der Liquorabfluß in den spinalen Subarachnoidalraum unterbrochen war, nimmt es nicht wunder, daß klinisch bei der zweiten Lumbalpunktion kein Liquor mehr gewonnen werden konnte — der noch vorhanden gewesene ist in der Zwischenzeit aufgesaugt worden —, daß dagegen aus der *Cisterna cerebellaris* Liquor in reichlicher Menge und unter erhöhtem Druck abfloß! Der fast hermetische Abschluß des spinalen Subarachnoidalraums ist letzten Endes auch, wie schon erwähnt, die Ursache des *Hydrocephalus internus* und der Hirndrucksteigerung.

Fasse ich nochmals die Einzelheiten und Befunde der mitgeteilten Beobachtung kurz zusammen, so läßt sich folgendes sagen: Die bei einem 3½-jährigen Knaben beobachtete, sich histologisch als primäres bösartiges Thymom erweisende Geschwulst, ist durch die Art ihrer Metastasenbildung in den Gehirn- und Rückenmarksnerven besonders bemerkenswert.

Die eigentümliche Geschwulstausbreitung in den Hirn- und Rückenmarksnerven muß von der Plexusmetastase aus auf dem Liquorwege erfolgt sein. Für die noch umstrittene Frage des Liquorumlaufs und -aufsaugung ist daher die vorliegende Beobachtung von ganz besonderer Bedeutung. Die Art der Geschwulstinfiltration der peri- und endoneuralen, intraduralen Lymphbahnen weist zwingend darauf hin, daß wahrscheinlich der größte Teil des Liquor cerebrospinalis über die Lymphbahnen der Hirn- und Rückenmarksnerven abgeführt wird! An der Durchtrittsstelle der Nerven durch die *Dura mater* findet sich eine physiologische Enge der abführenden Lymphwege, es kam daher besonders an diesen Stellen zu einer massenhaften Einimpfung von Geschwulstzellen und beträchtlichen knotigen Auftreibungen der befallenen Nerven. Es ist wahrscheinlich, daß durch die hierdurch erfolgende starke Zusammenpressung der Nervenbündel die ersten klinischen Symptome ausgelöst werden.

Die erste Geschwulsteinimpfung im Bereich des spinalen Subarachnoidalraums erfolgte an den Fili terminales und unteren Lumbalnerven-

wurzeln; durch Verlegung der dortigen abführenden Lymphwege entstand eine Liquorstauung, die ihrerseits die Ansiedlung von Geschwulstzellen an den unteren Halsnervenzwurzeln in der Gegend der Halsanschwellung begünstigte. Diese Annahme steht am zwanglosesten mit den klinischen Befunden im Einklang. Die völlige Verlegung des spinalen Subarachnoidalraumes erklärt die Liquorstauung in den Kammern und den zunehmenden Hirndruck, der im Verein mit der Schädigung des Nervus vagus durch die Geschwulstinfiltration den Tod bedingte.

### Literaturverzeichnis.

- Askanazy*, Zur Physiologie und Pathologie der Plexus chorioidei. Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges. **17**. 1914. — *Babes*, Über eine lymphoepitheliale Geschwulst der Schilddrüse (Thymom der Schilddrüse). Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **266**. 1927. — *Basch*, Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Thymusdrüse. Jahrb. f. Kinderheilk. **64**, H. 2. — *Becher*, Zur Frage der Liquorströmung. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 27. — *Benda und Fränkel*, Zur Lehre von den Geschwülsten der Rückenmarkshäute. Dtsch. med. Wochenschr. 1898, Nr. 28—30. — *Berblinger*, Ein Beitrag zur epithelialen Genese des Melanins. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **219**. 1915. — *Berblinger*, Zur Kenntnis der Zirbelgeschwülste, Zirbelcarcinom mit Metastasen. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **95**. 1925. — *Bielschowsky und Unger*, Zur Kenntnis der primären Epithelgeschwulst der Adergeflechte des Gehirns. Arch. f. klin. Chir. **81**, T. 1. — *Bittorf*, Beiträge zur pathologischen Anatomie der Gehirn- und Rückenmarksgeschwülste. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **35**. 1904. — *Bollag*, Über Mediastinaltumoren im Kindesalter. Inaug.-Diss. Zürich 1887. — *Brand*, Spindelzellensarkom der Thymus. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **24**. 1920. — *Browne*, Malignant tumor of the thymic region. Arch. of path. and labor. med. **2**, Nr. 6. 1926. — *Coenen*, Über ein Lymphosarkom der Thymusdrüse bei einem 6jährigen Knaben. Arch. f. klin. Chir. **73**. 1904. — *de la Camp*, Beiträge zur Klinik und Pathologie der Mediastinaltumoren. Charité-Annalen **27**. 1902. — *Dahlström und Wiederøe*, Studie über den Liquor cerebrospinalis und dessen Kommunikationsverhältnisse bei syphiligen Geisteskrankheiten. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **92**. 1921. — *Eisenstädt*, Über Krebs der Thymus. Inaug.-Diss. Greifswald 1902. — *Fischer*, Beiträge zur Pathologie des Thymus. Inaug.-Diss. Berlin 1893. — *Forstner*, Sarkom des Mediastinum anticum. Inaug.-Diss. München 1893. — *Grandhomme*, Über Tumoren des vorderen Mediastinum. Inaug.-Diss. Heidelberg 1900. — *Grund*, Über die diffuse Ausbreitung von malignen Tumoren, insbesondere Gliosarkomen in den Leptomeningen. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **31**. 1906. — *Haller*, Die Mechanik des Liquor cerebrospinalis. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **30**. 1918. — *Hammar, I. Aug.*, Zur Frage der Histogenese der Thymusdrüse. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **33**. 1923. — *Hammar, I. Aug.*, Zur Histogenese und Involution der Thymusdrüse. Anat. Anz. **27**. 1905. — *Hammar, I. Aug.*, Über die Natur der kleinen Thymuszellen. Arch. f. Anat. u. Physiol., Anat. Abt. 1907. — *Hammar, I. Aug.*, Zur größeren Morphologie und Morphogenie der Menschenthymus. Anat. Hefte **43**. 1911. — *Hammar, I. Aug.*, Mikroskopische Analyse der Thymus in 25 Fällen von akuten Infektionskrankheiten. Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 2: Zeitschr. f. Konstitutionslehre **4**. 1918. — *Hammar, I. Aug.*, Mikroskopische Analyse der Thymus in einigen Fällen von Lues congenital.

Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **66**. 1919. — *Hart*, Über das Auftreten von Fett in der Thymus und die pathologische Involution der Thymus. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **207**. 1912. — *Hart*, Thymusstudien. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **220**. 1915. — *Hart*, Über primäre epitheliale Geschwülste des Gehirns usw. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. **47**. 1910. — *Hoffmann*, Erkrankungen des Mediastinums. In Nothnagels spezieller Pathologie und Therapie. 1896. — *Jacobi* und *Magnus*, Über das Ödem der Hirnhäute. Lubarsch-Ostertag Ergebn. **21**, 2. 1926. — *Karlefors*, Die Hirnhauträume des Kleinhirns, die Verbindungen des 4. Ventrikels mit den Subarachnoidalräumen usw. Stockholm 1924. — *Kawashima*, Über ein Sarkom der Dura mater und dessen Dissemination im Meningealraum mit diffuser Pigmentation der Meningen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **201**. 1910. — *Kiel, E.*, Diffuses Melanom der weichen Hirn- und Rückenmarkshaut. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **33**. 1922. — *Kono*, Über Implantationsmetastasen im Subarachnoidalraum, zugleich ein Beitrag zur Frage der Liquorströmung. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **30**. 1924. — *Körner*, Geschwulst der Adergeflechte. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **30**. 1919. — *Largiader, H.*, Zur Kenntnis der bösartigen Thymusgeschwülste, insbesondere des Thymuscarcinoms. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **29**. 1923. — *Letulle*, Thymus et tumeurs malignes primitives du médiast. antér. Arch. gén. de méd. **166**. 1890. — *Maurer*, Schilddrüse, Thymus und Kiemenreste der Amphibien. Morphol. Jahrb. **13**. 1888. — *Maurer*, Schilddrüse, Thymus und andere Schlundspaltenderivate bei den Eidechsen. Morphol. Jahrb. **27**. 1899. — *Maximow*, Über die Histogenese der Thymus bei Säugetieren. Arch. f. mikroskop.-anat. Forsch. **74**. 1909. — *Milner*, Gibt es Impfcarcinome? Arch. f. klin. Chir. **74**. 1904. — *Pette*, Über diffuse Carcinose der weichen Hirn- und Rückenmarkshäute. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **74**. 1922. — *Pinner, M.*, Cytologische Untersuchungen über die Natur der kleinen Thymuszellen. Folia haematol. **19**. 1915. — *Propping*, Die Mechanik des Liquor cerebrospinalis und ihre Anwendung bei Lumbalanästhesie. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **19**. 1909. — *Propping*, Zur Mechanik des Liquor cerebrospinalis. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **34**. 1922. — *Rokitansky*, Ausgedehnter Fall von Pigmentmal mit ausgebreiteter Pigmentierung der inneren Hirn- und Rückenmarkshäute. Allg. Wien. med. Zeit. 1861, Nr. 15. — *Rubaschow*, Eine bösartige Thymusgeschwulst. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **206**. 1911. — *Schaltenbrand* und *Putnam*, Untersuchungen zum Kreislauf des Liquor cerebrospinalis mit Hilfe intravenöser Fluoresceinspritzung. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **96**. 1927. — *Schläpfer*, Über den Bau und die Funktion der Epithelzellen des Plexus chorioideus usw. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **7**, Supplementsband. 1905. — *Schmidtmann*, Zur Kenntnis seltener Krebsformen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **226**. 1919. — *Schmincke*, Lymphoepitheliale Tumoren. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **68**. 1922. — *Schmincke*, Pathologie der Thymus. Lubarsch-Henke, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Bd. 8. 1926. — *Schopper*, Über primäre Melanosarkomatose der Pia mater. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **13**. 1913. — *Schridde*, Die Zellen der Thymusrinde. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **33**. 1922. — *Schridde*, Die Bedeutung der eosinophilen gekörnten Zellen im menschlichen Thymus. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 49. — *Schridde*, Die Diagnose des Status thymo-lymphaticus. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 48. — *Simmonds*, Über maligne Thymusgeschwülste. Zeitschr. f. Krebsforsch. **12**. 1912. — *Stockart*, Ein Fall von Lymphosarkom der Thymus. Inaug.-Diss. Heidelberg 1905. — *Stöhr*, Über die Natur der Thymuselemente. Anat. Hefte 1906. — *Stöhr*, Über die Abstammung der kleinen Thymusrindenzellen. Anat. Hefte 1910. — *Virchow*, Die krankhaften Geschwülste. Bd. 2.

Berlin 1864. — *Virchow*, Pigment und diffuse Melanose der Arachnoides. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **16**. 1859. — *Vonwille*, Über das Epithel und die Geschwülste der Hirnkammern. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **204**. 1911. — *Waller*, Studien über den Liquor cerebrospinalis. *Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol.* **28**. 1910. — *Waller*, Zur Frage der Liquorströmung und der Homogenität des Liquor cerebrospinalis. *Münch. med. Wochenschr.* 1921, Nr. 42. — *Weidenreich*, Die Leukocyten und verwandte Zellformen. *Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 3: Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch.* **19**, 2. 1911. — *Wiesel*, Die Pathologie des Thymus. *Lubarsch-Ostertag Ergebn.* **15**, 2. 1912. — *Winkelmann*, Metastatic carcinoma of the central nervous system. *Journ. of nerv. a. ment. dis.* **66**. 1927. — *Ziehen*, Allgemeine Pathologie des Gehirns. *Lubarsch-Ostertag Ergebn.* **1**, 3. 1896.

---