

Aus dem Pathologischen Institut der Stadt Nürnberg (Vorstand: Prof. Dr. E. RIX).

## Über Geschwulstzellen in den Leptomeningen.

Von

HANS CAIN.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 6. Juli 1954.)

Die Generalisierung bösartiger Geschwülste folgt mannigfaltigen Gegebenheiten, die uns in vielem noch unbekannt sind. Bei der Verbreitung der Tumoren auf hämatogenem und lymphogenem Wege fällt auf, daß zirkulierende Tumorzellen keineswegs in allen Organen zur Fixierung kommen. Zu den Organen, die bei sonst ausgedehnter Tumormetastasierung makroskopisch fast immer unauffällig bleiben, gehören auch die Leptomeningen. Die Frage ist, ob die weichen Hirnhäute bei allgemeiner Metastasierung tatsächlich frei bleiben von Tumorzellen, oder ob Tumorzellen eingeschwemmt werden, aber evtl. besonders leicht und häufig wieder zugrunde gehen. Sollte das letztere der Fall sein, so ergibt sich die weitere Frage, auf Grund welcher Eigenschaften dies möglich gemacht wird. In diese Fragen greifen unsere Untersuchungen ein. Sie befassen sich besonders mit dem morphologischen Substrat einer stoffwechselbiologischen Wechselwirkung zwischen Tumorzellen und ortsständigem Gewebe. Für eine Tumorzellausbreitung innerhalb der weichen Hirnhäute kommen zwei Möglichkeiten in Betracht: die selektiv-interstitielle (lymphogene) Ausbreitung und die innerhalb der Liquorräume. Die liquorgene Metastasierungsform ist die seltenere. Über das weitere Schicksal von Tumorzellen in den äußeren Liquorräumen ist nur wenig bekannt. In der Literatur konnte ich bei BERTHA und SEPP die Vermutung ausgesprochen finden, daß Arachnoidalgewebe im ganzen auf das Eindringen von fremden, besonders geformten Stoffen sehr schnell reagiert und daß eine Grundbedingung für meningeale Tumorzellausbreitung vielleicht in einer herabgesetzten Reaktionslage der Schutzhüllen des ZNS zu suchen sei.

Fünf Sektionsfälle scheinen uns besonders geeignet, um auf die oben angeführten Fragen mit Beispielen einzugehen. Wir glauben, daß unsere Beobachtungen auch allgemein-pathologisch interessant sind.

I. G. S. (Kr.-Bl. 12109/51)<sup>1</sup>, 17jähriger Schüler mit folgendem *klinischen Befund*: Mit 15 Jahren häufig Erbrechen und anhaltende Stirnkopfschmerzen von bohren-

<sup>1</sup> Für die Einsichtnahme in das Krankenblatt sowie für die freundliche Überlassung der klinischen Daten bin ich dem Vorstand der Psychiatrischen und Nerven-klinik des Städtischen Krankenhauses Nürnberg, Herrn Prof. Dr. v. BAEYER, zu besonderem Dank verpflichtet.

dem und dumpfdrückendem Charakter. Zunehmende Gewichtsabnahme und Größerwerden des Schädels. Schwindelgefühle, kurzdauernde Anfälle von Bewußtlosigkeit. Reflexe und Tonus der linken Körperseite gesteigert, linker Mundfacialis leicht paretisch. Eine rechtsseitige Angiographie ergibt einen außerordentlich großen extracerebralen, gefäßreichen Tumor im Bereich der rechten vorderen Schädelgrube. Überweisung von Nürnberg nach Bad Cannstatt, wo mehrere Hirnpunktionen durchgeführt wurden. Das Material untersuchte Professor OSTERTAG (dem ich für die Erlaubnis zur Wiedergabe seiner Befunde besonders danke) und stellte die Diagnose Arachnotheliom. Er dachte damals an einen dieser ganz diffus wachsenden Tumoren, weil in einem der ersten Punktate in auffallend reichlicher Menge Arachnothelien vorhanden waren. Im Dezember 1951 wurde ein faustgroßer, 130 g schwerer Tumor entfernt, der paramedian gelegen war und die ganze rechte vordere Schädelgrube ausgefüllt hatte. Nach dem Befund von Professor OSTERTAG machte der Tumor histologisch an den Randgebieten stellenweise einen sehr jugendlichen Eindruck. Nach 6 Bestrahlungen erneute Hirnpunktion und histologische Untersuchung des Materials mit dem Ergebnis, daß eine gewisse Tendenz des Tumorbindegewebes zur Hyalinisierung nachzuweisen war. Im April 1953 verschlechterte sich der Zustand des Patienten zusehends. Fragen wendet er sich nur schwerfällig zu, wirkt stark organisch verlangsamt, eingleisig. Neigt zu Perseverationen. Kann aufbrausen und zeigt Verlust höherer ethischer Funktionen (urinirt ins Zimmer). Emotional und affektiv ist er wenig anregbar und kaum beweglich. Am 4. 12. 53 erfolgte der Tod.

Die *Obduktion* (S.-Nr. 1661/53, Dr. CAIN) ergibt einen älteren Zustand nach Schädeltrepanation im rechten Schläfen-Scheitellbereich. Großes Tumorrezidiv an der Unterfläche des rechten Stirn- und Schläfenlappens. Starke Hirnschwellung (Hirngewicht 1580 g). Tumormetastasen in den weichen Häuten vor allem der Medulla oblongata, des ganzen Rückenmarks und der spinalen Wurzeln mit Übergreifen auf die Wurzelnerven, die Spinalganglien und die peripheren Nerven. Ausgedehnte Tumormetastasen in den rechtsseitigen Halslymphknoten, den Lymphknoten in beiden Achselhöhlen sowie den paraaortalen, inguinalen und Beckenlymphknoten. Tumormetastasen in der ganzen Wirbelsäule und im Femurmark. Eitrige Bronchitis und Bronchiolitis. Bronchopneumonie in beiden Unterlappen. Randblähung der Lungen. Blutstauung der Organe.

*Histologisch* lassen zahlreiche Präparate aus dem Bereich des Tumorrezidivs nirgends mehr normales arachnoidales Bälkchenwerk und physiologische Arachnoidalzellen erkennen. Erst wieder an den Randgebieten des Tumors zeigt sich die Arachnoidea erhalten. An Stelle der normalen Strukturen der weichen Hirnhäute finden sich verschieden große Zellen mit unterschiedlichem Protoplasma Gehalt und häufig netzartigem Zusammenhang mit feinen argentophilen Fasern. Die Kerne sind meist bläschenförmig und hell, mitunter sind pathologische Mitosen an ihnen zu beobachten. Der Reichtum an Capillaren ist unterschiedlich, aber im großen und ganzen nicht übermäßig stark. Nach dem histologischen Bild kann man sich vorstellen, daß der Tumor von der Arachnoidea ausgegangen sein könnte. Wir halten ihn für ein Sarkom der Arachnoidea.

Von besonderem Interesse sind nun viele Präparate aus allen Rückenmarksabschnitten mit H.-E.-, v. G.-, Azan- und Bielschowsky-Färbungen. Es handelt sich um Präparate aus dem Bereich der Medulla oblongata, des Hals-, Brust- und Lendenmarks, die im wesentlichen ein ganz gleichartiges Bild zeigen. Man sieht überall im Subarachnoidalraum und in den adventitiellen Spalten der pialen Gefäße Sarkomzellen von der oben beschriebenen Art und auch kleinere, rundliche Tumorzellen mit großen dunklen Kernen und schmalem, hellen Protoplasmasaum. Häufig stehen die Tumorzellen in netzartigem Zusammenhang. Nur ganz vereinzelt lassen

sich dazwischen physiologische Arachnoidalzellen nachweisen. Sie sind deutlich von den dunkleren Sarkomzellen zu unterscheiden. Nirgends sind Tumorzellen in die Rückenmarkssubstanz eingedrungen. Eine ganz ausgedehnte Tumorerinfiltration ist entlang der dorsalen Wurzeln zu beobachten. Sie ist so stark, daß die einzelnen Nervenfasern weit auseinandergedrängt sind durch Tumorzellen (Abb. 1). An der Duradurchtrittsstelle der Wurzelnerven fällt stellenweise eine Verquellung mit Auflockerung des normalerweise straffen Gefüges der Dura mater auf. Auch Eiweißausfällungen sind zu sehen. In aufgefaserten Durabezirken sieht man weite Spalten, die zum Teil von einem endothelialen Belag ausgekleidet sind. Am Übergang der

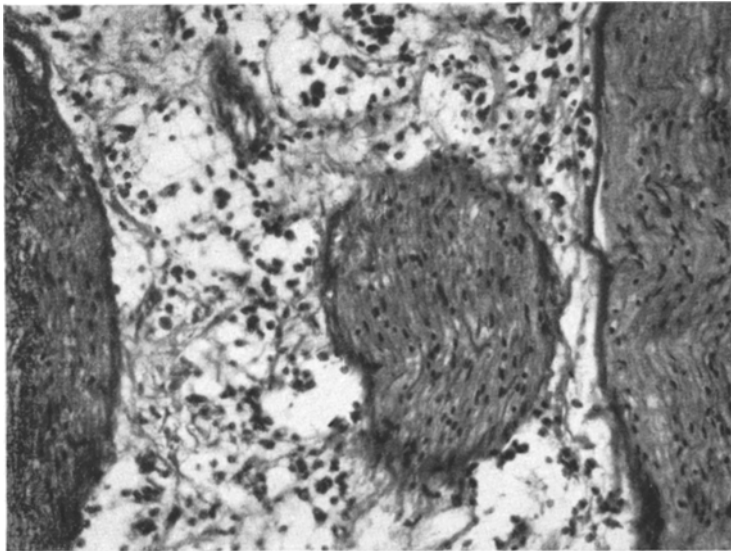


Abb. 1. S.-Nr. 1661/53. Sarkom der Arachnoidea. Tumorausbreitung entlang der dorsalen Wurzeln des Rückenmarks. Die Nervenfasern weit auseinandergedrängt.

Rückenmarkshäute in das Epineurium finden sich ebenfalls weite Spalten, die von reichlichen mesenchymalen Zellen mantelartig umgeben sind. Die meisten Spalten sind optisch leer, wenige enthalten Tumorzellen. An der Außenseite der Dura sieht man Sarkomzellen, wie sie auch in den peri- und endoneuralen Lymphscheiden der peripheren Nervenanteile festzustellen sind.

In den Schnitten der erkrankten Lymphknoten ist überhaupt nichts mehr erkennbar vom normalen System der Lymphstraßen und dem lymphadenoiden Parenchym. Stattdessen sieht man Bilder, die denen aus dem Bereich des Sarkomrezidivs an der Unterfläche des rechten Schläfenlappens entsprechen. Pathologische Mitosen sind häufig zu beobachten, wie auch hier wieder ein deutlicher netzartiger Zusammenhang der Zellen besteht. Das Knochenmark aus dem rechten Femur zeigt ein entsprechendes mikroskopisches Bild. Nur ganz vereinzelt finden sich zwischen den Sarkomzellen noch erhaltene Knochenbälkchen.

2. S.-Nr. 78/53 (Obduzent: Dr. CATN). Leiche einer 61 Jahre alten, hochgradig abgemagerten Frau. Sektionsdiagnose: Alter Zustand nach Amputation der rechten Mamma wegen Carcinom. Carcinommetastasen an der Operationsstelle. Carcinom der linken Mamma. Ausgedehnte carcinomatöse Infiltration der Weichteile der ganzen linken Brustseite. Metastasen in den linksseitigen

Achsellymphknoten bei starker Schwellung dieses Armes. Metastasen in der linken Nebenniere, im Hypophysenhinterlappen und in der Dura mater. Bronchopneumonie im rechten Unterlappen. Atrophisches, braun-anämisches Herz.

*Mikroskopisch* handelt es sich in den genannten Organen um Metastasen eines Carcinoma solidum. Besonders erwähnenswert sind die Präparate von der Hirnbasis. Hier, vor allem in den weichen Häuten des Nervus opticus, sieht man im äußeren Liquorraum einzeln oder dicht beisammenliegende Krebszellen, die denen gleichen, die wir auch in der linken Mamma gesehen haben. Das feine Faserwerk des Subarachnoidalraumes macht an diesen Stellen einen verquollenen Eindruck, und es ist eine beträchtliche Vermehrung von arachnoidalen Zellen zu bemerken. Neben einzelnen frei im Subarachnoidalraum schwimmenden Phagocyten

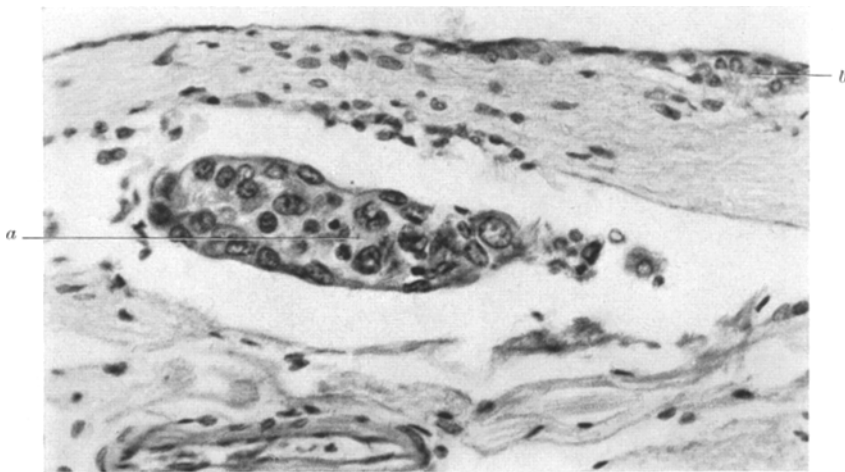


Abb. 2. S.-Nr. 78/53. Carcinomzellen im Subarachnoidalraum (a). Beginnende Vermehrung, Schwellung und Abrundung von histiocytären Zellen im Subarachnoidalraum (b).

sieht man in der Umgebung von Carcinomzellen, mesenchymale Elemente die dicht aufeinanderfolgen und schließlich immer mehr anschwellen zu großen knotenförmigen Zellkomplexen (Abb. 2 und 3). Solche Zellknoten haben den Subarachnoidalraum stellenweise erheblich eingeengt oder ganz verlegt (Abb. 3). An den Stellen, an denen sie den Subarachnoidalraum völlig verschließen, zählt man in ihnen über 100 Kerne, die auch Mitosen erkennen lassen. Zellgrenzen sind nicht deutlich nachzuweisen. Das Protoplasma erscheint verquollen und zeigt mitunter feingranuläre Einschlüsse. Blutgefäße sind innerhalb dieser Zellknoten nicht zu sehen. Gegen das umgebende arachnoidale Maschenwerk sind sie scharf abgegrenzt. An einigen Stellen fallen Arachnoidalzellhyperplasien bis zu knoten- oder pilzförmigen Bildungen auf, die sich von der Deckschicht der Arachnoidea in den Subduralraum entwickelt haben (Abb. 4). Schließlich sind noch solche Partien zu erwähnen, an denen eine faserignarbige Verödung des äußeren Liquorraumes das Bild beherrscht. Stellenweise ist der Subarachnoidalraum als schmaler Spalt zwischen narbigen Bindegewebszügen noch erhaltengeblieben. In der Umgebung dieses Spaltes sieht man mitunter knötchenförmige Zellansammlungen und im Bindegewebe eingeschlossen pyknotische Carcinomzellen. In der Hirnsubstanz sowie im Nervus opticus finden sich keine Krebszellen. In den unteren Schichten der Hirnrinde im Bereich der Schläfenlappen sind häufiger kleine Blutgefäße durch hyaline Massen völlig verstopft. Innerhalb dieser hyalinen Thromben fallen dunkelblaue, rund-

liche oder ovale Gebilde auf, die die Form von Zellen haben, aber keinen Kern erkennen lassen.

3. S.-Nr. 1120/52 (Obduzent: Dr. CAIN). Anatomische Diagnose: 61jährige Frau mit doppelseitigem Mammacarcinom und Metastasen in den beiderseitigen Achsellymphknoten, der Pleura visceralis der linken Lunge, der Leber und in der Rückenmuskulatur. Thrombose der rechten Vena femoralis. Emboli in rechtsseitigen Unterlappenästen der A. pulm. Eitrige Bronchitis und Bronchiolitis. Schlaffes, in allen Teilen dilatiertes Herz.

*Mikroskopisch* findet sich in beiden Mammæ ein Carcinoma solidum. Auf den Schnitten vom Hypothalamus ist auch der Nervus opticus in seiner Längsrichtung mit den ihn umgebenden weichen Häuten zu sehen. Im Subarachnoidalraum des

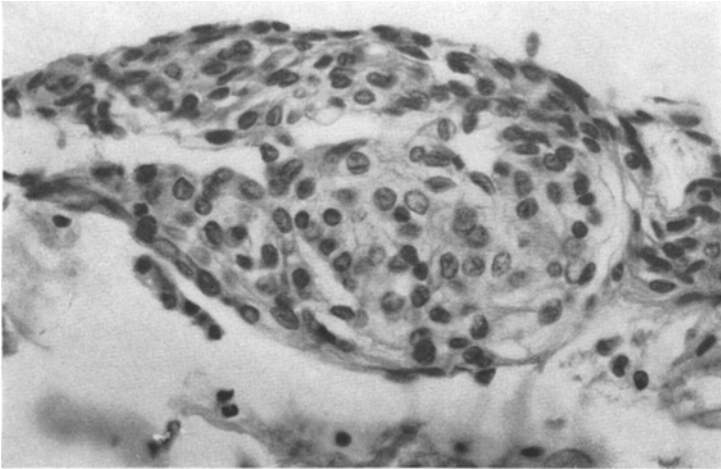


Abb. 3. S.-Nr. 78/53. Zelliges Knötchen im Subarachnoidalraum.

Opticus liegen an mehreren Stellen Krebszellen dicht beisammen, die völlig denen entsprechen, die in den Primärtumoren zu finden sind. Sie liegen zum Teil frei im Subarachnoidalraum, zum Teil innerhalb homogener, blaßbläulicher Massen, die manchmal zarte Faserbildung zeigen. In der unmittelbaren Nachbarschaft von gut erhaltenen Krebszellen fallen etwas kleinere rundliche Gebilde auf, die im Zentrum einen dunkleren, homogenen Kern zeigen, um den sich hellrötliche Massen konzentrisch gelagert haben. Es kann sich hierbei um untergegangene Zellen handeln oder Abbaustoffe, um die sich Niederschlagsprodukte aus dem Gewebssaft aufgeschichtet haben. Diese Bildungen liegen wie die Tumorzellen im äußeren Liquorraum. Verkalkungen lassen sich an ihnen nicht beobachten. In der Umgebung solcher Stellen lassen sich Zeichen von Fibrose nachweisen und vor allem auch knotenartige Anhäufungen mesenchymaler Zellen. An einer Stelle ist die Arachnoidea stärker knotig verdickt und ausgedehnt fibrosiert. Zwischen den Bindegewebsmassen sind als schmale Spalten Reste des Subarachnoidalraums noch erhalten. Sie sind zum Teil von endothelartigen Zellen ausgekleidet, zum Teil von geschwollenen, abgerundeten Histiocyten umgeben, die knötchenförmig zusammengelagert sind. In der Hirnsubstanz unserer Präparate und in der Hypophyse sowie deren Stiel sind keine Carcinomzellen nachweisbar.

4. S.-Nr. 1537/52 (Obduzent: Dr. CAIN). Pathologisch-anatomische Diagnose: Alter Zustand nach Amputation der linken Mamma wegen eines Carcinoms bei einer

51jährigen Frau in mäßigem Ernährungszustand. Carcinom der rechten Mamma. Ausgedehnte Metastasen in den Achsellymphknoten, der Pleura parietalis und visceralis beider Lungen, in der Leber, der Milz, in beiden Ovarien, der linken Nebenniere, im Hypophysenhinterlappen und im Hypophysenstiel. Carcinometastasen in den paraaortalen Lymphknoten und der Wirbelsäule.

Die *histologische Untersuchung* ergibt das Bild eines Carcinoma solidum. Die Metastase im Hypophysenstiel ist an einer Stelle in die weichen Häute eingewachsen unter Eröffnung des äußeren Liquorraums. Es ist eine starke Reaktion von seiten des subarachnoidalen Gewebes zu bemerken, das hier viele zellige Knötchen hervorgebracht hat. Sie sind meist besonders groß und stark geschwollen. Vielfach liegen sie so dicht beisammen, daß sie den Subarachnoidalraum des Nervus opticus ganz verlegen. Fibrosierungen sind nicht zu sehen. Am Ependym und am Plexus chorioideus des 3. Ventrikels keine Besonderheiten.

5. S.-Nr. 1190/53 (Obduzent: Dr. HAAG). Diagnose: Bei einer 63jährigen Frau alter Zustand nach Amputation der linken Mamma wegen Carcinom. Carcinom der rechten Mamma. Carcinometastasen in den axillaren Lymphknoten beiderseits, in der Leber, der Wirbelsäule sowie an der Unterfläche des rechten Stirnlappens und der rechten Kleinhirnhemisphäre. Sehr zahlreiche hirsekorn- bis erbsgroße Metastasen im linksseitigen Musculus deltoideus. Die übrigen Befunde sind in diesem Zusammenhang unwesentlich.

*Mikroskopisch* erkennt man, daß die Metastasen im rechten Frontalhirn und in der rechten Kleinhirnhemisphäre im wesentlichen in der Rinde gelegen sind und zum Teil auf das Mark übergreifen. Es finden sich ausgedehnte Nekrosen und auch Blutungen in ihrem Bereich. An beiden Stellen ist das Krebsgewebe in breiter Front in die Leptomeningen eingewachsen. Es sind sowohl die pialen Interstitien infiltriert, als auch der Subarachnoidalraum. Mehrfach ist eine hochgradige Fibrose der Leptomeningen zu beobachten, ohne daß sich noch Pia und Arachnoidea unterscheiden lassen. Zwischen ausgedehnten Faserzügen liegen solide Häufchen von Krebszellen. Stellenweise ist die Deckschicht der Arachnoidea noch erhalten und deutlich als solche zu erkennen. An den Randpartien der Metastasen und in etwas weiterer Entfernung von ihnen findet man wieder gleichartige Bilder wie bei den vorhergehenden Fällen, d. h. starke knötchenartige Zellansammlungen mit erheblicher Einengung des äußeren Liquorraumes. Es sind aber auch Zellknötchen auf der Deckschicht der Arachnoidea ausgebildet, die in den Subduralraum ragen. Der Wandung des 3. Ventrikels sitzen stellenweise größere Komplexe von Carcinomzellen an, und zwar ist an diesen Stellen das Ependym zerstört. An anderen Stellen ist es gut erhalten oder zeigt granulierende Prozesse. Häufig sind an den ependymentblößten Stellen Wucherungen der subependymären Glia zu bemerken, die knospenartig in die Ventrikel vorragen.

Bevor wir uns den Möglichkeiten der Weiterverbreitung von Geschwulstzellen innerhalb der weichen Hirnhäute zuwenden, sei kurz auf die verschiedenen Entstehungsweisen der Meningealcarcinose eingegangen. Die meisten Untersucher vertreten die Auffassung, daß Carcinometastasen in den weichen Hirnhäuten *auf hämatogenem Wege* entstehen. Wie bei der Tuberkulose lassen sich dabei 2 Formen unterscheiden: die primär meningeale und die plexogene Form. Letztere konnten wir in unserem Material zweimal beobachten; auf die Wiedergabe dieser Fälle wurde hier verzichtet. Schließlich kann auch eine hämatogen in der Hirnrinde entstandene Metastase von der Hirnsubstanz

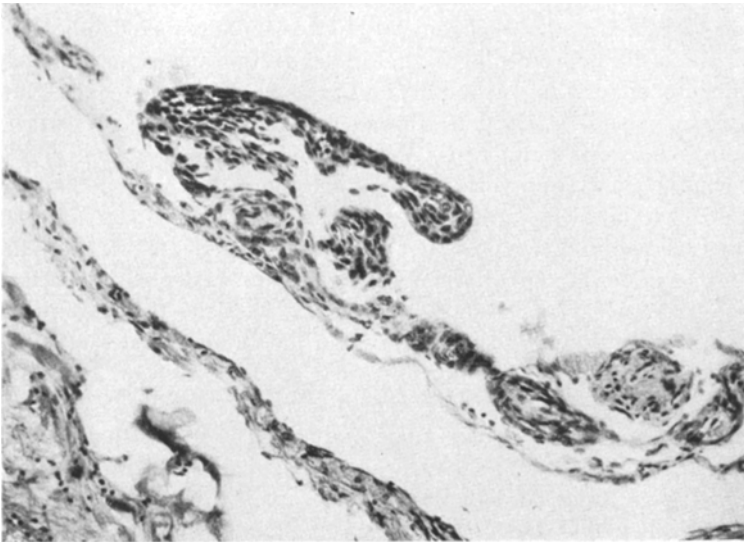


Abb. 4. S.-Nr. 78/53. Große Zellknötchen auf der äußeren Arachnoidallamelle mit Hineinragen in den Subduralraum bei gleichzeitigen Carcinommetastasen in der Dura mater.

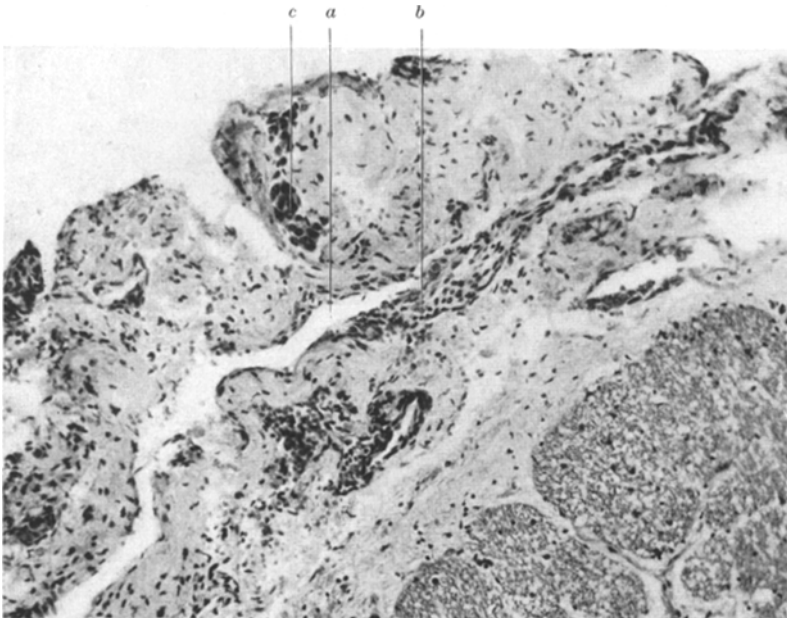


Abb. 5. S.-Nr. 78/53. Ausgedehnte Fibrose der Leptomeningen. Der Subarachnoidalraum (a) ist nur noch als schmaler Spalt erhaltengeblieben. In seiner Umgebung histiocytäre Zellknötchen (b). In der Mitte oben pyknotische Carcinomzellen (c).

auf das Gewebe der Pia übergreifen und dadurch zu einer Meningealcarcinose führen. Als Quellgebiet für arterielle Tumorzellembolien ins Gehirn und die Leptomeningen sind in der Hauptsache Lungenmetastasen anzusehen. Es ist nicht notwendig, daß solche immer als Knoten zu erkennen sind. Seit den Untersuchungen von M. B. SCHMIDT ist bekannt, daß sehr häufig eine Verschleppung von Krebszellen in die kleinen Lungenarterien vorkommt. Während in den meisten Fällen die Tumorzellen in kleinen Arterien und im Anfangsteil von Capillaren stecken bleiben und sich entweder zu Metastasen entwickeln oder durch Organisation der thrombotischen Hülle vernichtet oder abgekapselt und trotz erhaltener Wachstumsfähigkeit unschädlich gemacht werden, können in selteneren Fällen Tumorzellen die Lunge passieren, ohne in ihr haften zu bleiben, und nun mit dem großen Kreislauf verschleppt werden. Dabei muß man aber eine direkte Passage von Krebszellen durch das Capillarsystem der Lunge hindurch ablehnen. Neuere Untersuchungen von E. MÜLLER lassen es als möglich erscheinen, daß Geschwulstzellen unter besonderen Voraussetzungen das capilläre Lungenfilter umgehen und auf dem Wege von Nebenschlüssen den großen Körperkreislauf überschwemmen können. Mit diesen kurzen Erörterungen läßt sich die Meinung von LILLENFELDT, BENDA u. a. widerlegen, die den *Lymphweg* für eine Migration von Geschwulstzellen in das Gehirn als den gebräuchlichsten propagiert haben. Sicher können Carcinomzellen auch lymphogen vom Primärtumor in die spinalen Nerven gelangen, aber außerordentlich selten dringen sie weiter vor bis in das Rückenmark. Diese eigenartige, immer wieder gemachte Beobachtung hat zu der Vermutung geführt, daß an der Dura-Durchtrittsstelle der Rückenmarksnerven ein Hindernis für die gegen das ZNS vordringenden Geschwulstzellen bestehen muß. Über die Art dieses Hindernisses und über die Wirkung der Schranke ist nichts Sicheres bekannt. Unsere Untersuchungen haben sich auch mit dieser Frage beschäftigt. Die Schranke gilt in gleicher Weise für in zentripetaler wie in zentrifugaler Richtung vordringende Stoffe.

Zunächst zeigen unsere Fälle, daß Tumorzellen häufiger in den Leptomeningen angetroffen werden können, auch wenn makroskopisch keine Anzeichen dafür erkennbar sind. Offenbar kommt es aber seltener zum Manifestwerden von Metastasen. Für die Frage des Angehens oder Untergangs verschleppter Tumorzellen sind viele Bedingungen von Bedeutung, unter denen physiologische und chemische Eigenschaften sowie die Reaktionsfähigkeit des ortsständigen Gewebes und die jeweilige Abwehrlage, die Schwankungen unterworfen sein kann, eine Rolle spielen. Uns interessiert vor allem die Frage nach der Art einer cellulären Reaktion in den weichen Hirnhäuten und ihrer Wirkung auf die Tumorzellen.



In unserem Fall 1 (primäres Sarkom der Arachnoidea im rechten Schläfen-Scheitelgebiet) haben sich die Geschwulstzellen zunächst auf dem Liquor- und Lymphweg der weichen Häute des Gehirns ausgebreitet. Es ist nirgends ein Übertritt von Tumorzellen in die VIRCHOW-ROBINSchen Räume nachzuweisen. Diese Tatsache verdient hervorgehoben zu werden und fügt sich gut in die Annahme von SCHALTENBRAND, SPATZ, SCHLEUSSING u. a., daß zwischen Subarachnoidalraum und VIRCHOW-ROBINSchen Räumen ein funktioneller Verschuß besteht, den auch die Tumorzellen nicht durchbrochen haben. Aus dem ersten histologischen Befund von Professor OSTERTAG geht hervor, daß in dem Punktionsmaterial auffallend reichliche Arachnothelien zu beobachten waren, während in den späteren Berichten darüber nichts mehr erwähnt ist. Leider ist das Punktionsmaterial zu spärlich und auch sonst nicht recht geeignet für die Beurteilung der Frage, ob es sich etwa um eine Reaktion ortsständiger Zellen auf das Tumorwachstum gehandelt haben kann. Wenn eine solche Reaktion eventuell im Anfangsstadium der Tumorentwicklung und Ausbreitung bestanden hat, so ließ sie sich später, vor allem am Sektionsmaterial, in den weichen Hirnhäuten nicht mehr nachweisen. Von den Letomeningen des Gehirns ist nun der Tumor nach abwärts weitergewachsen in die weichen Häute des Rückenmarks. An keiner Stelle ist es zu einer Infiltration der Rückenmarkssubstanz gekommen. Die Weiterausbreitung ist entlang der spinalen Wurzeln und Wurzelnerven erfolgt. An der Duradurchtrittsstelle der Wurzelnerven ist der Tumor aus dem Subarachnoidalraum in das peri- und endoneurale Spaltsystem der peripheren Nerven eingedrungen. Hierin sehen wir das Besondere dieses Falles. Unter physiologischen Bedingungen hat sich auf experimentellem Wege eine Verbindung zwischen Subarachnoidalraum und peri- und endoneuralen Lymphgefäßen der Nerven nicht sicher darstellen lassen. KEY und RETZIUS konnten erst bei Anwendung eines hohen Druckes mit Injektionsversuchen nachweisen, daß der Subarachnoidalraum durch feine Stomata mit den Lymphgefäßen der Nerven in Verbindung steht. Wir glauben aber nicht, daß in unserem Fall nur druckmechanische Momente den Weg eröffnet haben. Wahrscheinlich spielen funktionelle Bedingungen eine viel größere Rolle. Die an der Duradurchtrittsstelle der Wurzelnerven beobachteten Ödematisierungen und Eiweißausfällungen sowie Auf-faserungen stehen unseres Erachtens in Zusammenhang mit der Tumorausbreitung. Vielleicht kann man sie als morphologischen Ausdruck einer Art Präcipitationsreaktion auffassen. Dabei ist es zu einer Änderung des chemisch-physikalischen Zustandes des Fasergerüsts gekommen mit Auseinanderweichen der Fasern und Erweiterung des Spaltsystems. Auch die im Epineurium der Wurzelnerven in der Umgebung weiter Spalten mitunter gefundenen Reaktionen ortsständiger

Zellen könnten mit dem Tumorstadium in Zusammenhang stehen. Vielleicht können sie bei entsprechend starker Ausbildung einen Verschuß der Spalten bewirken. In unserem Fall haben sie diese aber nicht verlegt, sie sind im Gegenteil weit und zum Teil mit Tumorzellen angefüllt. VEITH und ELSTER beschreiben bei chronischen Entzündungen, malignen Tumoren und Hypertoniefällen an der Duradurchtrittsstelle ganz ausgedehnte Reaktionen ortsständiger Zellen in Form von Granulationen, die sie als Ausdruck einer Schrankenfunktion betrachten, und zwar für Stoffe, die auf dem Lymphweg zum ZNS transportiert werden. Sie glauben, daß solche Zellgranulationen zur Bindung toxischer Substanzen führen können. Schon KEY und RETZIUS sahen bei ihren erwähnten Farbstoffversuchen gerade in der Umhüllung der Wurzelnerven besonders reichliche Zellen mit der Fähigkeit der Phagocytose. Wenn unsere Befunde mit der Tumorausbreitung im Sinne einer reaktiven Bedeutung zusammenhängen, so haben sie aber die Tumorausbreitung über den Meningealraum hinaus doch nicht aufhalten können. Die Aggressivität der Sarkomzellen ist auf die Dauer stärker gewesen als die Wirksamkeit der Schranke an der Duradurchtrittsstelle. *Die durch das Tumorstadium bedingten anhaltenden Wirkungen pathologischer Stoffwechselprodukte haben eine Änderung des chemisch-physikalischen Zustandes des Fasergerüsts und des örtlichen Stoffwechselgleichgewichtes hervorgerufen, die schließlich zu einem Nachlassen der Resistenz und damit zur Öffnung der Schranke geführt haben.*

Es ist gewagt, aus den histologischen Präparaten Schlußfolgerungen auf die Funktion zu ziehen, noch dazu, wenn sie so schwerwiegende Fragen betreffen, wie die einer stoffwechselbiologischen Wechselwirkung zwischen ortsständigem Gewebe und Tumorzellen. Man muß sich fragen, ob morphologische Umgebungsreaktionen bei Tumoren, ganz gleich, ob sie exsudativen oder produktiven Charakter haben, spezifisch gegen die Geschwulstzellen gerichtet sind, oder ob sie als Reaktionen auf Zerfall von Tumorzellen oder auf eine Schädigung des Ortsgewebes anzusehen sind. Im letzten Fall sind sie als einfache Resorptionerscheinungen aufzufassen. Ich glaube, daß die beschriebenen mesenchymalen Reaktionen an der Duradurchtrittsstelle der spinalen Wurzelnerven bei Anwesenheit von Geschwulstzellen als unspezifische Reaktionen betrachtet werden müssen, die genau so auftreten können bei entzündlichen Prozessen, Infekten oder Blutungen, daß sie aber bei entsprechend starker Ausdehnung in der Lage sind, die Weiterausbreitung der Tumorzellen zu hemmen.

Liquorgene Tumorausbreitung ist zweifellos seltener als lymphogene. Es muß ein heterolytisches Geschehen zu einer gewaltsamen Eröffnung der Liquorräume führen. Unsere Befunde 2—5 zeigen innerhalb des Subarachnoidalraumes ein ortsständiges Zellsystem, dessen Bildung

wir in seiner Mächtigkeit mit der Anwesenheit der Geschwulstzellen in Zusammenhang bringen. Die Frage nach der Entstehung und Bedeutung dieser Zellkomplexe soll im folgenden erörtert werden.

Von der Tunica fibrosa arachnoidis durchzieht ein radiär angeordnetes Fasernetz den Subarachnoidalraum. Das teils weit-, teils engmaschige subarachnoidale Bälkchenwerk ist von einem lockeren reticulären Bindegewebe angefüllt, in dessen Lücken sich in normalhistologischen Präparaten in mäßiger Menge lymphocytenartige Zellen und mononucleäre Histocyten finden, die vom Gerüst der Arachnoidea abzuleiten sind. In unseren Beobachtungen überschreiten die Zellhyperplasien innerhalb des subarachnoidalen Faserwerks weit das Maß des Physiologischen. Wir glauben an unseren Präparaten Befunde ablesen zu können, die geeignet sind, etwas über ihre formale und kausale Genese auszusagen: Als Beginn der Veränderungen sehen wir im Subarachnoidalraum in der Umgebung der Geschwulstzellen Ödematisierungen mit Aufquellung der benachbarten Fasern. Mit der stärkeren Durchfeuchtung der Fasern nehmen auch die Zellen an Zahl und Größe zu. Während sie sonst nur spärlich und ziemlich schmal sind, treten sie nun reichlicher und besonders deutlich hervor. Man sieht sie sich abrunden und vorbuckeln, ihre Kerne schwellen dabei an. Eine einzelne Zelle kann tropfenartig der Faser anhängen. Durch lebhaftere Zellneubildungen entstehen schließlich kugelartige zellige Knötchen, die sowohl nach der Breite als auch nach der Höhe an Umfang weiter zunehmen. Sie sind zweifellos Ausdruck einer besonderen funktionellen Beanspruchung und Leistung des Ortsgewebes infolge der Auseinandersetzung mit den Geschwulstzellen. Die Proliferation des subarachnoidalen Mesenchyms mit der Aktivierung von Zellen stellt aber noch kein Endstadium in dem ganzen Geschehen dar. Zunehmende Faserbildung kann unter Zurücktreten von Ödematisierungen und Zellreichtum zu einer Fibrose führen. Ganz diffuse Vernarbungen beherrschen stellenweise das Bild. Sie können der Endzustand stetig fortgeschrittener, bindegewebig organisierter Flüssigkeitsdurchtränkung sein, oder können von zelligen Reaktionen abgeleitet werden. Den äußeren Liquorraum können sie ganz verlegen und die Geschwulstzellen am weiteren Vordringen hindern. Manche Bilder zeigen Carcinomzellen innerhalb dichter Bindegewebsmassen eingeschlossen. Neben untergehenden Tumorzellen kann man auch Abbau- und Niederschlagsprodukte beobachten, in denen mitunter Kalk abgelagert ist. Die Vielfalt unserer Befunde in ihrer Form und Ausdehnung gibt einen Einblick in die funktionelle Bedeutung dieser subarachnoidalen Reaktionen, die wir als morphologisches Zeichen einer Wechselwirkung zwischen Tumorzellen und Ortsgewebe betrachten.

In der Frage nach der kausalen Genese der geschilderten Veränderungen ist zunächst festzustellen, daß wir solche Befunde innerhalb des

arachnoidalen Gewebes in dieser Intensität nie nachweisen konnten in zahlreichen, zum Vergleich herangezogenen Fällen verschiedener Altersklassen, bei denen keine Tumoren oder Infekte bestanden und auch andere Bedingungen für eine solche Reaktion ausgeschlossen werden konnten. Wenn wir die verschiedenen Stadien der Veränderungen zusammengenommen und geordnet betrachten, so wird meines Erachtens naheliegend, daß toxische Reizungen und Einwirkungen den Anstoß gegeben haben. Sie haben nicht zu Gewebsschädigungen geführt, sondern die ortsständigen Zellen in sehr intensiver Reaktion deutlich hervortreten lassen. Die Ausdehnung der Zellproliferationen hängt wesentlich auch mit der Massigkeit der Tumorzelleinschwemmung und der jeweiligen örtlichen Abwehrlage zusammen, die Schwankungen unterworfen sein kann. Anhaltende Reize führen rasch zu knötchenartigen Zellbildungen, die stark anschwellen und den Liquorraum mechanisch verlegen können. Dabei haben die histiocytären Zellen die Fähigkeit resorptive Leistungen zu vollbringen, sie können toxische und Zerfallsstoffe aufnehmen und speichern. Daß den Zellen des arachnoidalen Mesenchyms diese Funktionen innewohnen, haben schon frühere Farbstoffversuche von WEED, ESSICK, AYER, ESSBACH gezeigt. Durch die Anwesenheit der Geschwulstzellen im äußeren Liquorraum ist die Pluripotenz des subarachnoidalen Mesenchyms zur Entfaltung gekommen. Ob nun von diesen Zellen auch Stoffe abgegeben werden, die inhibitorisch auf das Wachstum von Tumorzellen wirken, vermögen wir nach unseren Untersuchungen nicht zu sagen. Wir glauben aber, daß das subarachnoidale Gewebe zu unspezifischen Abwehrreaktionen fähig ist, die denen des RES entsprechen, und möchten es zu diesem gehörig betrachten. Seiner Leistung wird der Name Liquorfilter gerecht. Die Lagerung der Zellen und Zellknötchen im Subarachnoidalraum entspricht der offenen und setzt sie wie Uferzellen in die Lage, vorbeiströmende Stoffe aufzufangen und zu phagocytieren. Die knötchenförmigen Zellverbände bilden mit einzeln im äußeren Liquorraum schwimmenden Phagocyten eine Leistungsgemeinschaft.

Das besonders oft beobachtete Auftreten von Arachnoidalzellknötchen an der Hirnbasis und in der Umgebung des Nervus opticus ist auffallend. Hierfür läßt sich zwanglos eine Erklärung finden: es handelt sich an diesen Stellen um ein Sammelbecken für Abbau- und Fremdstoffe. Der Liquor fließt hier nur träge, vor allem im Subarachnoidalraum des Opticus. Hier kann sogar eine Liquorstase bestehen, weil der Subarachnoidalraum am Übergang des Nervus opticus in die Sklera blind-sackartig endet. Es sind also gerade an dieser Stelle günstige Voraussetzungen für die Möglichkeit eines Anhaftens von Geschwulstzellen gegeben, wenn die Abwehr von seiten des ortsständigen Gewebes unterliegt. Andererseits kommt es bei erhaltener Reaktionsfähigkeit gerade

hier zu besonders reichlicher Ausbildung der beschriebenen Proliferationen des subarachnoidalen Mesenchyms.

Wenn bisher die Fähigkeit des subarachnoidalen Gewebes zur Proliferation und Aktivierung von Zellen mit phagocytärer Leistung besprochen wurde, bleibt die Frage zu erörtern, ob bei der Tumorausbreitung in den Meningen auch die Deckzellschicht der Arachnoidea derartige Reaktionen erkennen läßt. Diese Zellschicht verdickt sich schon physiologischerweise an manchen Stellen zu scheiben- oder halbkugelartigen Wucherungen, wie sie L. MEYER als „Epithelgranulationen“ und FERNER als „zellige Flecke“ und „zellige Knötchen“ bezeichnet haben. Über die Bedeutung dieser eigenartigen Hyperplasien des Arachnothels ist nichts Sicheres bekannt. L. MEYER glaubte, sie in Zusammenhang mit dem Delirium tremens, der Epilepsie, chronischer Meningitis und progressiver Paralyse bringen zu können. M. B. SCHMIDT hat sie reichlich angetroffen bei chronischen Entzündungen der Hirnhäute. Nach FERNERS Ansicht können sie vielleicht Vorstufen von PACCHIONISCHEN Granulationen darstellen, während WEED annimmt, sie seien ein konstanter hyperplastischer Prozeß der Seneszenz. Diese kurzen Schrifttumsangaben über Arachnothelhyperplasien lassen schon erkennen, daß sie nicht einheitlich beurteilt werden. Ich glaube nicht, daß sich ihre Bedeutung in der Aufgabe als Deckbelag erschöpft. ESSBACH betont, daß die Gestalt der Zellen an der Oberfläche der Arachnoidea wesentlich von verschiedenen physiologischen Zuständen abhängig ist und daß sich die normalerweise niedrig-flachen Deckzellen auf bestimmte Reize hin vergrößern und vermehren können. In einigen Fällen fand ich große knotenförmige Hyperplasien des Arachnothels ganz besonders reichlich ausgebildet, und zwar in Fällen, bei denen außer Tumorzellen im äußeren Liquorraum auch noch zum Teil zerfallende Metastasen im Bereich der Dura vorhanden waren. Dabei sind die Zellen geschwollen und abgerundet, einige enthalten Lipoidstoffe. Die Zellzahl ist weitaus höher als gewöhnlich in zelligen Flecken der Deckschicht. Ich möchte in diesen Fällen einen Zusammenhang der hinsichtlich ihrer Zahl und Größe deutlich vermehrten Arachnothelknötchen mit den nachgewiesenen zerfallenden Carcinommetastasen in der Dura mater für wahrscheinlich halten und glaube auch, daß sie resorptive Leistungen vollbringen können. Vielleicht kann dadurch eine Diffusion toxischer Stoffe aus dem Subduralraum in den Subarachnoidalraum verhindert werden. Insgesamt muß aber doch die Reaktionsfähigkeit des subarachnoidalen Mesenchyms gegenüber den Proliferationen der Deckschicht als stärker bezeichnet werden.

#### *Zusammenfassung.*

In den Leptomeningen werden verschleppte Tumorzellen mikroskopisch öfter angetroffen als meist vermutet wird. Zum Angehen von

Metastasen kommt es seltener. Nach der ersten hämatogenen Einschwemmung kann die Weiterverbreitung von Geschwulstzellen innerhalb der weichen Häute auf dem Lymph- oder Liquorweg erfolgen. Beide Formen werden besprochen. Bei einem primären Sarkom der Arachnoidea sieht man an der Duradurchtrittsstelle der Wurzelnerven Zell- und Gewebsreaktionen, die mit der Tumorausbreitung aus dem Meningealraum des Gehirns und Rückenmarks in das periphere Lymphsystem in Zusammenhang gebracht werden. Dabei wird die Frage einer funktionellen Schranke an der Dura-Durchtrittsstelle der Rückenmarksnerven erörtert. Bei Tumorzellausbreitung auf dem Liquorweg finden sich im subarachnoidalen Maschenwerk knötchenförmige Proliferationen des Mesenchyms, die als das morphologische Substrat einer Wechselwirkung zwischen Tumorzellen und Ortsgewebe aufgefaßt werden. Ihre formale und kausale Genese wird besprochen. Bei gleichzeitigem Vorhandensein von Tumorzellen im Subduralraum lassen sich auch Reaktionen im Bereich des Arachnothels beobachten, zu deren Bedeutung Stellung genommen wird.

#### Literatur.

AYER: Zit. bei ESSBACH. — BERTHA: Mschr. Psychiatr. **91**, 15 (1935). — ELSTER, K.: Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **187**, 69 (1951). — ESSBACH, H.: Erg. allg. Path. **36**, 185 (1943). — ESSICK: Zit. bei ESSBACH. — FERNER, H.: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **48**, 592 (1940). — KEY, A., u. G. RETZIUS: Studien in der Anatomie des Nervensystems und des Bindegewebes. Stockholm: Samson & Wallin 1875. — LILIENFELDT, u. BENDA: Berl. klin. Wschr. **1901**, 27. — MEYER, L.: Arch. Path. Anat. **17**, 209 (1859). — MÜLLER, E.: Frankf. Z. Path. **64**, 459 (1953). — PETERSEN, H.: Histologie und mikroskopische Anatomie. München 1935. — SCHMIDT M. B.: Virchows Arch. **170**, 429 (1902). — VEITH, G.: Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **182**, 400 (1949). — WEED, L. H.: Nach FERNER.

Dr. HANS CAIN, Pathologisches Institut der Universität Würzburg.

---