

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin [Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Lubarsch].)

Über die diffuse Ausbreitung von Gliomen in den weichen Häuten des Zentralnervensystems.

Von

Dr. Walter Löwenberg.

Während Fälle von diffuser Sarkomatose der Meningen öfter beschrieben worden sind, gehören Beobachtungen von Gliomen, die auf die weichen Hämme des Gehirns und Rückenmarks übergreifen, zu den allergrößten Seltenheiten. Daher seien hier zwei solche Fälle mitgeteilt, von denen der eine vor einigen Monaten im hiesigen Pathologischen Institut zur Sektion kam, während das Material von dem anderen aus dem Gemeinde-Säuglingskrankenhaus Berlin-Weißensee stammt.

Der Krankengeschichte des ersten Falles entnehme ich folgende Angaben:

M. S., 12 Jahre alt. Aufnahme 15. XI. 1918.

Vorgesichte: Familienanamnese o. B. Patientin sonst stets gesund gewesen. Vor 1½ Jahren traten nachts heftige Kopfschmerzen mit 5–6 maligem Erbrechen auf. Dieselben dauerten meist bis zum Nachmittage an. Sie wiederholten sich in unregelmäßiger Folge jedesmal mit Erbrechen, hielten immer nur einen Tag an. Von Mai bis Herbst ganz beschwerdefrei, dann zeigten sich dieselben Erscheinungen von neuem. Vor 14 Tagen angeblich Grippe. Seit 8 Tagen sehr heftige Kreuzschmerzen zwischen den Schulterblättern und dem Genick anfallsweise. Patientin konnte vor 8 Tagen einige Stunden nichts sehen, auch fühlte sie nicht, wo ihre Beine seien. Seit gestern Unmöglichkeit, sich aufzurichten oder zu stehen.

Befund: 16. XI. 1918. Die neurologische Untersuchung ergab: Leichten Nyctagmus, beiderseits unscharfe Grenzen des nasalen Randes der Papille. Bei Beugung des Kopfes nach hinten starker Widerstand. Achillessehnenreflexe gesteigert. Patellarreflexe nicht auslösbar. Ebenso Bauchreflexe nicht sicher nachzuweisen. Beim Gehen dauernd Einknicken. Sensibilität intakt. Temperatur 37,4°.

18. XI. 1918. Achillessehnenreflexe zeigen keine Steigerung, sonst keine Änderung des Befundes.

In den nächsten Tagen stellten sich starke Schmerzen in der Nieren- und Wirbelsäule gegen ein. Desgleichen starke Obstipation. Daher am 21. XI. Lumbalpunktion. Danach vorübergehende Besserung. Bald darauf verschlechterte sich jedoch wieder das Befinden. Das Sensorium war zeitweise etwas

benommen, dazwischen jedoch Stunden, in denen Patientin völlig klar war. Zunehmende Schwäche in den Fingern, Händen und Beinen. Deutliche Herabsetzung der Sensibilität in ihnen. Schluck- und Atembeschwerden. Ausgesprochene Schwellung der nasalen Hälfte beider Papillen. Einige Tage später Fieberanstieg. Patientin lässt unter sich. Daher am 30. XII. Lumbalpunktion: Liquor zeigt deutliche Gerinnung; es bildet sich ein großes Gerinnel in der im übrigen klaren Flüssigkeit.

In der nächsten Zeit keine wesentliche Änderung des Befundes. Zunehmende Kopf- und Rückenschmerzen. Wiederholung der Lumbalpunktion: Nonne-Apelt: weißgelbe Trübung. Punktat hellgelb gefärbt. In den nächsten Wochen vorübergehende Remissionen.

18. I. 1919. Starke Schmerzen im Nacken. Patientin kann sich nicht allein aufrichten, stark herabgesetzte Kraft in den Beinen. Patellarreflexe nicht auslösbar. Achillessehnenreflexe bis zum Klonus gesteigert. Babinski, Rossolimo, Mendel, Oppenheim positiv. Desgleichen Kernig. Grobschlägiger Nystagmus beim Blick nach rechts. Klopftestempfindlichkeit der Brust- und Halswirbelsäule.

Während der nächsten Tage zunehmende Sehschwäche (deutliche Stauungspapille). Daher am 12. II. Neissersche Punktation. Diese ergibt normales Gehirn.

Keine Änderung des Befindens und des objektiven Untersuchungsbefundes in der nächsten Zeit.

5. III. 1919. Balkenstich: Nonne-Apelt negativ. Keine Vermehrung der Lymphocyten. Wassermann negativ.

In den nächsten Wochen Zeiten subjektiven Wohlbefindens, in denen Patientin vollkommen klar ist. Dann jedoch wieder Verschlechterung. Der Augenspiegelbefund ergibt rechts zunehmende Stauungspapille, links beginnende Atrophie.

9. V. 1919. Motorische Kraft im linken Arm herabgesetzt, über Sensibilität wechselnde Angaben. Stehen und Gehen unmöglich.

27. VI. 1919. Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Starke Benommenheit. Linksseitige Abducensparese. Neurologischer Befund im übrigen unverändert.

5. VII. 1919. Plötzliche Anfälle von tonischen Krämpfen. Ptosis des linken Auges. Cornealreflex und Lichtreaktion beiderseits negativ. Babinski positiv. Schwere Benommenheit; keine Reaktion auf Schmerzreize oder Anruf. Wiederholung der Anfälle während des Vormittags. Um 12 Uhr mittags Exitus letalis.

Klinische Diagnose: Hirngeschwulst.

Sektionsbefund: Am rechten Thalamus opticus befindet sich ein gut walnußgroßer, durchscheinender, rötlich gefärbter Tumor, der in den dritten Ventrikel hineinragt und an einer Stelle auf den linken Thalamus übergreift. Auf dem Durchschnitt ist er nicht solide, sondern zeigt eine Blutung von etwa Kirschgröße und mehrere kammerartige, ebenfalls mit Blut gefüllte Höhlen. Auch im dritten Ventrikel befindet sich eine beträchtliche Menge geronnenen Blutes. Der Tumor sitzt der Ausgangsfläche fest auf und geht ohne scharfe Grenze in den Thalamus über. Die Seitenventrikel sind hochgradig erweitert, enthalten reichlich seröse Flüssigkeit, während der vierte Ventrikel normale Flüssigkeitsmenge aufweist, dagegen einige Blutgerinnel enthält. Die Gyri des Gehirns sind abgeplattet. Die weiche Haut des Kleinhirns ist sowohl an der dorsalen Fläche wie an der Basis bis zum Chiasma opticum teils diffus,

teils in Streifen und Platten weißlich verdickt und derb infiltriert, und zwar so, daß die stärkste Verdickung an dem nach den Corpora quadrigemina zu gelegenen Teilen des Oberwurms und an den hinteren Teilen der Basis gelegen ist. An dem eben erwähnten Teil des Oberwurms kann ein Zusammenhang zwischen dem Tumor des dritten Ventrikels und der grauweißen geschwulstartigen Verdickung der Leptomeninx des Kleinhirns nachgewiesen werden. Vom Kleinhirn greift die weiße Infiltration diffus auf die Medulla oblongata und die ganze Medulla spinalis bis zum Conus medullaris über, indem sie das Rückenmark mantelförmig ummauert, wobei die stärkere Verdickung an der dorsalen Fläche gelegen ist. Die Farbe ist hier, wie bei dem Tumor des Gehirns, graurötlich durchscheinend. Die Dicke der Infiltration der Leptomeninx beträgt im Lendenmark bis zu 1 cm. Auf dem Querschnitt sieht man das eigentliche Rückenmark durch diese mantelartige Geschwulst hochgradig komprimiert und deformiert. Die Zeichnung ist an manchen Stellen noch einigermaßen erkennbar, an anderen Stellen völlig verzerrt. Im Lendenteil ist die Rückenmarkssubstanz von einzelnen dünnen, länglichen Hohlräumen durchzogen. Die Geschwulstbildung greift auf den Anfangsteil der aus dem Rückenmark abgehenden Nerven über. Verwachsungen zwischen Pachymeninx und Leptomeninx bestehen nicht.

Die übrige Sektionsdiagnose lautet: Status thymico-lymphaticus. Thymusgewicht 30 g. Schwellung des lymphatischen Rachenringes und der Lymphknötchen der Milz, des Magens und Darmes. Schwellung der Mesenterialdrüsen, starkes Lungenemphysem; pleuritische Verwachsungen rechts; kleine subepikardiale Blutungen. Cystchen in den Ovarien und der Niere. Starker Panniculus adiposus. Leichte Sklerose der Aorta dicht oberhalb der Klappen.

Mikroskopischer Befund: Zur mikroskopischen Untersuchung wurde ein Teil des Materials in Paraffin eingebettet, von einem anderen Teile wurden Gefrierschnitte angefertigt. Folgende Färbungen gelangten zur Anwendung: 1. Hämalaun-Eosin, 2. Weigertsches Eisenhämatoxylin- van Gieson, 3. Sudan III.-Hämalaun, 4. Giemsa, 5. Gliafärbung nach Mallory, 6. Gliafärbung nach Benda, 7. Markscheidenfärbung nach Kultschitzky, 8. Markscheidenfärbung nach Benda, 9. Anstellung der Eisenreaktion (Ferrocyanikalium + Salzsäure) und Färbung mit Meyers Carmin.

Der Tumor des Thalamus besteht aus einer fein gekörnten protoplasmatischen Grundsubstanz, die die Anordnung eines Maschenwerkes zeigt. Bei Weigert-van-Giesonschnitten zeigt dieselbe einen gelben Farbenton. Die Maschenräume sind verschieden weit, enthalten an vielen Stellen seröse Flüssigkeit. In dem Protoplasma liegen chromatinreiche Kerne von verschiedenster Größe und Form. Teils sind sie rund, teils

oval, andere spindelig. Die Mehrzahl hat die Größe normaler Gliakerne, dazwischen findet man jedoch solche, die fast doppelt so groß sind. Ihre Anordnung in der Grundsubstanz ist ziemlich regellos: bald vereinzelt, bald in Gruppen zu dreien und vieren. Die Kerne sind größtenteils von einem schmalen, etwas heller gefärbten Protoplasmasaum umgeben; doch läßt sich derselbe nicht überall nachweisen. An einigen Stellen fehlt ein von der Grundsubstanz differenter Zelleib; die Kerne liegen dort frei im Protoplasma. Die Größe der Zellen variiert je nach der Kerngröße. Manche Zellelemente erreichen fast die Größe von Ganglienzellen. Die meisten sind einkernig; doch lassen sich an verschiedenen Stellen mit Sicherheit Zellen mit zwei oder drei eng aneinander liegenden Kernen nachweisen. Von den Zellen gehen feinste bei Weigert-van-Giesonschnitten gelb tingierte Fasern aus, die sich scheinbar regellos in der protoplasmatischen Grundsubstanz verteilen. An Schnitten mit Bendascher Gliafärbung erscheinen die Fasern und die Kerne der Zellen dunkelblau, die protoplasmatische Grundsubstanz hellblau. Nicht in allen Partien des Tumors lassen sich Fasern nachweisen, so fehlen sie z. B. in den Teilen stärksten Ödems. In anderen wieder sieht man ein reichliches Netzwerk sich durchkreuzender feinster Fasern, die fast durchweg einen Zusammenhang mit den Zellen erkennen lassen und zwar derart, daß jede Zelle mit mehreren Fasern in Berührung steht. An einigen Stellen kann man vielstrahlige Zellen nach dem Typus der Astrocyten feststellen. Dazwischen finden sich vereinzelt große, multipolare Zellen mit chromatinarmem, bläschenförmigem Kern, der im Zentrum ein ziemlich großes Kernkörperchen einschließt. Diese Zellelemente, die bei der Giemsafärbung besonders deutlich hervortreten, sind nichts anderes als Ganglienzellen. Sie unterscheiden sich scharf von den vorher erwähnten großen Zellen, die teilweise mehrere Kerne enthalten. Das Ventrikelependym ist an mehreren Stellen von dem Tumor durchbrochen, der sich pilzförmig in der Ventrikelsehle ausbreitet. In der Nachbarschaft der Durchbruchsstellen zeigt das im übrigen intakte Ependymepithel eine deutliche Proliferation. Der Übergang der Tumormassen in das normale Gehirngewebe ist ein allmählicher, indem sich die Kerne und Fasern des Glioms langsam in der gesunden Gliasubstanz des Thalamus verlieren. Die Geschwulst ist äußerst reich an Blutgefäßen, die prall mit roten Blutkörperchen gefüllt sind. Daneben bestehen mehrere kammerartige, mit Blut gefüllte Räume, die man schon makroskopisch sah. Als Zeichen stattgefunder Blutung in das Gewebe sieht man an mehreren Stellen, besonders in der Umgebung der Gefäße Hämosiderinablagerungen. Regressive Veränderungen lassen sich nicht feststellen, nirgends sind Fettkörnchenkugeln zu sehen. An Schnitten, die mit der Markscheidenfärbung nach Kultschitzky behandelt sind, zeigen sich verschiedentlich markhaltige

Nervenfasern innerhalb des Tumors. Alles dieses kennzeichnet die Geschwulst als Gliom.

Am Kleinhirn sieht man an Weigert-van-Giesonschnitten die Geschwulstinfiltation deutlich die Maschen und Balken der Pia erfüllen. Letztere heben sich als rötlich tingierte Fasern von den gelb gefärbten Gliaelementen ab. Der Bau des Geschwulstgewebes ist ähnlich dem des Gehirnschnittes. Auch hier lassen sich mittels spezifischer Färbung Gliafasern nachweisen. Das Ödem ist geringer, der Blutgefäßreichtum nicht so erheblich wie oben. Dagegen finden sich an einzelnen Stellen Fettkörnchenkugeln. Die Substanz des Kleinhirns selbst zeigt keine Veränderungen.

Das Halsmark weist an der Basis des rechten Hinterstranges eine unregelmäßig gestaltete Höhle auf, in der sich Geschwulstelemente befinden, deren Kerne sich bei Weigert-van-Giesonschnitten dunkelbraun, deren Zellprotoplasma und Fasern sich hellgelb färben, die demnach den Typus der Geschwulst darstellen, wie sie oben im Gehirn und der Leptomeninx des Kleinhirns beschrieben ist. Durchsetzt wird ein Teil des Tumors von einem Netzwerk feinster Fasern, die sich nach Weigert-van-Gieson rot färben. Da sie sich besonders in der Nachbarschaft der Gefäße finden, gehören sie vermutlich zu den die Gefäße begleitenden Bindegewebeelementen der Pia. An Schnitten mit Benda-scher Markscheidenfärbung lässt sich eine Aufhellung im Bereiche beider Gollschen Stränge feststellen. Geschwulstmassen füllen die Maschen der Pia aus, heben sich deutlich gegen ihre leuchtend rote Farbe ab. An mehreren Stellen sieht man kugelige Gebilde von homogener Beschaffenheit, die sich nach Weigert-van-Gieson gelb färben.

Im Brustmark ist die Geschwulstinfiltation der weichen Häute bedeutend ausgedehnter. Überall schieben sich zwischen den feinen Piamaschen Stränge und Netze von Tumorgewebe ein; auch die Arachnoidea ist von ihnen erfüllt. Auf der linken Seite ist das Rückenmark im Gebiet der hinteren Hälfte der Kleinhirnseitenstrang- und Pyramidenseitenstrangbahn durch die Geschwulstinfiltation stark deformiert, die die gliöse Randschicht bis nahe an die Hinterhörner vor sich her drängt. An tiefer gelegenen Schnitten sieht man im Gebiete der linken Formatio reticularis einen Geschwulstherd, der durch eine schmale gliöse Randschicht von den vorher erwähnten deformierenden Tumormassen getrennt ist. Hier scheint ein Einwachsen in die Nervensubstanz stattgefunden zu haben. Im Gebiet der rechten hinteren Wurzeln kann man das Einwachsen der Infiltration in das Rückenmark in dünnen Strängen selbst beobachten; dort findet die Wanderung entlang den die Blutgefäß begleitenden Piasepten statt. Geschwulstherde der oben beschriebenen Art finden sich außer an der Basis des rechten Hinterstranges noch im rechten und linken Hinterhorn, in der linken und rechten hinteren

Wurzel, im linken Fasciculus lateralis proprius, in der linken Formatio reticularis, in der linken Pyramidenseiterstrangbahn und der rechten Substantia gelatinosa Rolandi. Auch in der Umgebung der prall mit roten Blutkörperchen gefüllten Gefäße sieht man in dem begleitenden Bindegewebe einzelne Geschwulstzellen. Die Fissura anterior ist durch die mit dem Pialgewebe eindringenden gliomatösen Massen stark auseinandergedrängt. Auch in der Fissura posterior bemerkt man um die Gefäße Ansammlungen von diesen Geschwulstelementen. Die Gefäße des Rückenmarks sind besonders in der grauen Substanz, wie schon erwähnt, erweitert; die adventitiae Lymphscheiden enthalten verschiedentlich Tumorzellen. In den Hintersträngen, sowie in den Hohlräumen des Rückenmarks, die teilweise mit gliomatösen Wucherungen ausgefüllt sind, finden sich Fettkörnchenkugeln in wechselnder Menge. Die gliöse Randschicht ist besonders in den Hintersträngen stark verweitert. Die Geschwulstinfiltate der Pia setzen sich teilweise direkt von der Peripherie in diese Randschicht fort, teils sind sie mittels der bindegewebigen Piafasern an ihr befestigt. Bei der Markscheidenfärbung nach Benda sieht man ausgesprochene Degeneration im Bereich der Hinterstränge und entsprechend reaktive Gliawucherung. Das Zentralkanalepithel weist im Brustmark an verschiedenen Schnitten besonders im dorsalen Teil eine deutliche Proliferation auf, desgleichen sind Gliazellenanhäufungen in der Nähe des Zentralkanales sichtbar. An Schnitten mit der Mallory-Färbung lassen sich Gliafasern an fast allen Stellen des Tumors deutlich wahrnehmen. Auch sind reichlich die oben beschriebenen kugeligen Gebilde von homogener Beschaffenheit zwischen den Maschen der weichen Hämatoxylinhäute zu sehen.

Im Lendenmark ist die Infiltration der Leptomeninx mit Tumorzellen am massigsten, besonders an der dorsalen Seite. Auch hier besteht eine starke Verdrängung des Rückenmarks im Gebiete der linken Kleinhirnseitenstrang- und Pyramidenseitenstrangbahn. An späteren Schnitten bemerkt man keine Deformierung der linken Rückenmarkshälfte mehr, dagegen im Gebiete des linken Hinterhorns und der Formatio gelatinosa Rolandi einen großen Hohlraum, der mit Geschwulstzellen, Fettkörnchenkugeln und geronnener seröser Flüssigkeit gefüllt ist. Augenscheinlich ist die oben erwähnte, das Rückenmark stark deformierende Geschwulstinfiltation in die Marksubstanz eingewachsen und dort teilweise regressiven Veränderungen anheimgefallen. Im Gebiete der Fissura posterior dringt ebenfalls Tumorgewebe entlang den Blutgefäßen begleitenden Bindegewebeelementen der Pia in das Rückenmark ein, drängt zunächst die Randgliazschicht zur Seite, um sie dann zu durchbrechen und in das Mark selbst einzuwachsen, wo sie in den Gollischen Strängen lokalisiert bleibt. Ferner wandert die gliomatöse Wucherung seitlich von den rechten hinteren Wurzeln an den

Piasepten entlang in die Gegend der Zona terminalis und Substantia gelatinosa Rolandi des Rückenmarks ein. In der grauen Substanz besteht geringe Hyperämie. Schnitte mit der Markscheidenfärbung nach Kultschitzky zeigen eine starke Degeneration im Bereich beider Burdachschen Stränge, eine geringgradigere in den Gollschen Strängen, in der linken Kleinhirn- und Pyramidenseitenstrangbahn.

Im Sakralmark ist die Geschwulstinfilt ration der weichen H äute bedeutend geringer. Die Tumormassen umgeben hier, wie auch in den weiter oben gelegenen Teilen des ganzen Rückenmarks die aus- und eintretenden Nervenstämme, dringen jedoch an keiner Stelle in die Rückenmarksubstanz ein; auch besteht nirgends eine Deformierung derselben.

Wir haben demnach einen Tumor vor uns, der dem Thalamus opticus angehört, der die weichen H äute der Hirnbasis und des Kleinhirns sowie des ganzen Rückenmarkes diffus infiltriert und an einzelnen Stellen in die Rückenmarksubstanz eingewachsen ist, wo er teilweise H öhlen bildet. Daß er seinen Ausgangspunkt von der Glia genommen hat, dafür sprechen seine morphologische Beschaffenheit und sein Wachstum.

Das Material des zweiten Falles (Gehirn) wurde dem Institut von Herrn Professor Dr. Kleinschmidt, Direktor des Säuglingskrankenhauses Berlin-Weißensee, zur Untersuchung geschickt und mir zur Bearbeitung überlassen.

Der Krankengeschichte entnehme ich folgende Daten:

F. M., geboren 28. XII. 1918. Aufnahme 12. XI. 1919.

Familienanamnese o. B. Pat. war stets ein kräftiges Kind, bisher nie krank gewesen. Vor 3 Wochen abends plötzlich Erbrechen, das sich in den nächsten Tagen stets nach der Abendmahlzeit wiederholte. Später traten Krämpfe hinzu, wobei der Blick nach rechts gerichtet war. (Kein Stuhlgang dabei.) Hinterher tiefer Schlaf.

Befund: 12. XI. 1919. Pat. bewußtlos. Blick nach links oben gewandt; klonische Zuckungen und Spasmen. Patellarreflexe lebhaft. Kernig und Babinski positiv. Geringe Nackensteifigkeit und Steifheit der Wirbelsäule. Träge Pupillenreaktion. Die Punktionsergiebt beträchtlich erhöhten Druck; es entleert sich blutig gefärbte Flüssigkeit; beim Stehenlassen bildet sich ein weißlicher Bodensatz aus Lymphocyten, Erythrocyten und nicht näher zu differenzierenden Zellen. Trotz Punktionslassen die Krämpfe nicht nach; jedoch ist die große Fontanelle jetzt eingesenkt. Erst auf Chloralhydrat schwinden sie.

15. XI. 1919. Lumbalpunktion: blutiger Liquor, mäßig erhöhter Druck, beim Stehenlassen weißlicher Bodensatz mit einigen roten Partikeln. Flüssigkeit darüber hellgelb und klar. Im Sediment Lymphocyten und größere mit Fettropfen beladene Zellen. Keine Bakterien. In den nächsten Tagen Ansteigen der Temperatur. Ptosis des linken Augenlides. Patellarreflexe im Gegensatz zu den vorhergehenden Tagen erloschen. Babinski positiv, während Nackensteifigkeit und Kernig kaum noch angedeutet sind. Deutlich ausgeprägter Dermographismus. Stark erhöhter Hirndruck. Wiederholte Krampfanfälle, die jedoch auf die linke Gesichtshälfte beschränkt sind, während die Extremitäten frei bleiben.

19. XI. 1919. Die hyperpyretischen Temperaturen halten an. Ptosis beider Lider. Befund sonst wie an den vorhergehenden Tagen; unregelmäßige Atmung. Exitus unter plötzlicher Cyanose.

Klinische Diagnose: Tumor cerebri.

Sektionsbefund: Die Pia an Groß- und Kleinhirn ist sowohl an der Konvexität wie an der Basis teils diffus, teils in Streifen weißlich verdickt und sulzig infiltriert. Die Gyri sind abgeplattet, die Sulci verstrichen. Die Blutgefäße stark mit Blut gefüllt. Die Verdickung ist an der medialen Hälfte des rechten Hinterhauptlappens sowie an den ihr anliegenden Teilen des Kleinhirns am stärksten, hier beträgt sie bis zu 3 mm. Die Seitenventrikel, besonders der rechte, sind erweitert; es entleert sich bei ihrer Eröffnung eine größere Menge blutig gefärbten Liquors. Im Unter- und Hinterhorn des rechten Seitenventrikels befindet sich ein gut hühnereigroßer, den hintersten Partien des Thalamus opticus breitbasig aufsitzender Tumor von weicher Konsistenz und grauer bis grau-rötlicher Farbe. Er zeigt an der Oberfläche papillären Charakter und geht ohne scharfe Grenze in den Sehhügel über. Der rechte Plexus chorioideus ist gleichfalls von der Geschwulst ergriffen, die sich auf die mediale Wand des Seitenventrikels fortsetzt, dieselbe durchbricht und sich in der oben beschriebenen starken weißen Verdickung der medialen Fläche des Hinterhauptlappens verliert.

Leider war das Rückenmark seinerzeit nicht seziert worden, so daß ich nicht feststellen konnte, in welchem Umfange es resp. seine Häute von der Geschwulstinfiltation befallen waren.

Mikroskopischer Befund: Der Tumor des rechten Seitenventrikels besteht größtenteils aus rundlichen Zellen, die in eine an manchen Stellen stark zurücktretende Grundsubstanz eingelagert sind. Die Größe der Zellen variiert beträchtlich. Während die große Mehrzahl einen chromatinreichen Kern aufweist, der nur einen schmalen Protoplasmasaum erkennen läßt, sieht man in anderen Teilen Zellen, die bedeutend größer sind und einen hellen, meist exzentrisch gelegenen Kern und reichliches Protoplasma besitzen. Wieder andere sind mehrkernig oder weisen einen in der Mitte eingekerbten Kern auf. Ganz spärlich findet man in der protoplasmatischen Grundsubstanz auch nackte Kerne ohne Zelleib. Von einem Teil der Zellen gehen dünne Fasern aus, die sich bei der Weigert-van-Giesonfärbung ebenso wie die Grundsubstanz gelb färben. Das Ventrikelependym ist auf eine weite Strecke hin von einer großen Tumormasse durchbrochen, die polypös in die Ventrikelsehöhle hineinragt. In den angrenzenden Partien wird das Ependymepithel wiederholt durch kleinere sich vorwölbende Geschwulstherde abgehoben. Mittels der Markscheidenfärbung nach Kultschitzky lassen sich verschiedentlich markhaltige Nervenfasern innerhalb des Tumors wahrnehmen. Er ist im übrigen äußerst blutgefäßreich. Die Gefäße sind

massenhaft mit roten Blutkörperchen angefüllt, andere sind durch thrombotische Massen verstopft. An einigen Stellen sieht man kleinere Hämorrhagien, an anderen Hämosiderinablagerungen. Regressive Veränderungen sind nirgends nachweisbar. Eine scharfe Abgrenzung der Geschwulst gegen das normale Gehirngewebe ist auch mikroskopisch nicht überall möglich.

In der Hirnrinde sieht man an den Teilen, wo die weiße Verdickung schon makroskopisch besonders deutlich hervortritt, die Geschwulst die Maschen der Leptomeninx erfüllen. Letztere heben sich an Weigert-van-Giesonschnitten durch ihren roten Farbenton von der gelben bis gelbbraunen Farbe der Tumorelemente ab. Der Zellreichtum ist hier ein noch größerer als im primären Herde, die Grundsubstanz tritt noch mehr zurück. Es überwiegen Zellformen von rundlicher Gestalt mit runden bis ovalen Kernen. Dazwischen findet man auch spindlige Zellelemente. Die Kerne sind äußerst chromatinreich, erfüllen den Zelleib fast völlig. Vielkernige Zellen und solche mit hellen Kernen und reichlichem Protoplasma, sowie freie Kerne, wie wir sie bei dem Tumor des Seitenventrikels fanden, lassen sich hier nicht beobachten. An einigen wenigen Partien sieht man dünne gelbtingierte Fasern, die mit den Zellen in Zusammenhang stehen und sich deutlich von den roten Piaelementen unterscheiden. Der Blutgefäßreichtum der Geschwulstinfiltation ist sehr beträchtlich; an mehreren Stellen zeigt sich Thrombenbildung. Im Gegensatz zu dem Primärtumor ist es hier zu umfangreichen regressiven Veränderungen gekommen, indem sich an Sudanschnitten sowohl im Bereich der Geschwulstmassen wie der angrenzenden Hirnpartien massenhaft Fettkörnchenkugeln nachweisen lassen. Das Hirngewebe selbst ist durch die Tumorfiltation stark deformiert; an mehreren Orten kann man ein Einwachsen derselben in die nervöse Substanz wahrnehmen. Meist findet dasselbe entlang den Gefäßscheiden statt. Die Hirnteile in der Umgebung sind stark hyperämisch, vielfach findet man daselbst perivasculäre Anhäufungen von Geschwulstzellen.

Andere Partien der Hirnrinde, wo die weiße Verdickung zwar makroskopisch nicht so stark in die Erscheinung tritt, bieten mikroskopisch das gleiche histologische Bild.

Auch in diesem Falle handelt es sich also nach Art des Baues, des Wachstums und des färberischen Verhaltens um ein vom Thalamus ausgehendes Gliom, das sich in der Leptomeninx des Gehirns in diffuser Weise ausgebreitet hat.

Das Studium der Glia des Zentralnervensystems und der von ihr ausgehenden Tumoren hat schon seit langem das Interesse der Forschung erregt. Insbesondere war es das Verhalten der Fasern der normalen

Glia zu den Zellelementen, das den Ausgangspunkt für die verschiedensten Anschauungen bildete. Nach Virchow sind die Gliome aus runden oder linsenförmigen Kernen mit nur gering entwickeltem Zelleib zusammengesetzt, die in ein körniges, manchmal nach Härtung auch faserig netzförmig gebautes Zwischensubstanzgewebe eingelagert sind. Die Fäden gehen manchmal vom Zellkörper aus; indessen legt Virchow diesem Verhalten keinen besonderen Wert bei; daher waren die Gliome nach seiner Ansicht auch schwer von Sarkomen zu unterscheiden. Einen ähnlichen Standpunkt vertrat auch Gower. Köllicker, Golgi, Lenhossek, Ranziger und Weigert haben dann den histologischen Bau der Glia näher studiert. Während die drei zuerst genannten Autoren annahmen, daß die Fasern direkte Fortsätze der Zellkörper seien und keine selbständigen Fasern vorkämen, vertraten Ranziger und Weigert die Anschauung, daß sie den Zellen nur anliegen und den Zusammenhang mit dem Zellkörper eingebüßt hätten. Nissl und Obersteiner machten dagegen geltend, daß die Weigertsche Färbung den Zusammenhang zwischen Fasern und Zellen nur unvollkommen darzustellen imstande sei. Sie schlossen sich durchaus der Ansicht von Köllicker an. Nach ihnen bestehen die Gliazellen aus einem Zelleib und Ausläufern, die Fasern produzieren. Letztere können dann später extracellulär liegen. Nissl hält übrigens die Fasern nicht unbedingt zum Zellbild der Glielemente gehörend. Hardesty und Erick Müller untersuchten die Glia von Tieren und fanden überall einen Zusammenhang zwischen Zellen und Fasern. Auch Fiandt nimmt an, daß die Fasern ein Produkt des Zellprotoplasmas seien; doch hält er es nicht für ausgeschlossen, daß es auch nackte Fasern gibt. Held vertritt in seinen Arbeiten ebenfalls den Standpunkt, daß die Fasern von Zellen abhängig sind.

Den Bau von Gehirngliomen studierte Ströbe eingehend. Nicht überall konnte er einen Zelleib um die Kerne nachweisen, oft lagen sie frei in den Maschen des Netzwerkes. Die Fasern entspringen nach ihm aus dem Protoplasma der Zellen; wo ein Zelleib fehlt, ziehen sie ganz dicht an den Kernen vorbei. Als Grundtypus betrachtete er die Astrocyten. Gegen diese Anschauung wandte sich besonders Storch, der nachzuweisen versuchte, daß in den Gliomen ebenfalls die Fasern als zellunabhängige Elemente zu betrachten seien.

Borst sucht die Lehre von Weigert und Ranziger mit den Lehren der anderen Forscher in Einklang zu bringen, indem er annimmt, daß die Fasern zuerst im Zusammenhang mit den Zellen stehen, später dann möglicherweise eine Trennung eintritt. Daher hält er auch Ströbes Forderung der Anwesenheit von Astrocyten für zu weitgehend. Ribbert tritt ebenfalls für eine enge Beziehung von Fasern und Zellen ein. In neuerer Zeit untersuchten Stumpf und Vespremi eine Anzahl von

Gehirngliomen. Nach Stumpf bestehen sie aus einer protoplasmatischen Grundsubstanz, eingelagerten Kernen und Fasern. Die Kerne können von einem Protoplasmaleib umgeben sein; die übrige Substanz muß dann als eine intercelluläre aufgefaßt werden; es gibt jedoch eine große Anzahl von Gliomen, in denen man nur eine einheitliche protoplasmatische Substanz mit eingelagerten Kernen und Fasern sieht. Letztere liegen in den meisten Gliomen im Inneren des protoplasmatischen Syncytiums oder des Protoplasmas der Zellen. In manchen diffusen Gliomen gibt es allerdings hiervon Ausnahmen, indem sie dort bisweilen frei und unabhängig vom Protoplasma der Zellen resp. der Grundsubstanz verlaufen. Die Astrocyten faßt er als die Elemente auf, die mit der Faserbildung in Beziehung stehen, indem er annimmt, daß dieselben vom Inneren des Zelleibes durch die Ausläufer in die Grundsubstanz hinausziehen.

Seine Anschauung deckt sich demnach mit der Ansicht, die Eurich und Chaslin früher äußerten, die ebenfalls in den sternartigen Zellen eine Umwandlung des Protoplasmas in Fasern beobachteten.

Veczpremi vertritt dagegen die Ansicht, daß im Anfang stets einzelne Zellen vorhanden sind, die als Abkömmlinge der protoplasmatischen Substanz, als höher differenzierte Gebilde zu betrachten seien. Die Fasern bilden sich im allgemeinen aus den Ausläufern der Zellen, indem sie sich fibrillär umwandeln; bald geht auch der Zellkörper selbst in die Faserbildung über. Das Protoplasma kann ganz verschwinden, es bleiben dann nur freie Zellkerne und Fasern zurück, wie sie Stumpf beschrieben hat. Allerdings gibt er ebenfalls für manche Gliome das Vorkommen von zellunabhängigen Fasern zu. Wandelt sich das Protoplasma der Zellen nicht völlig um, so entstehen die Spinnenzellen. Man sieht also, daß er der Ansicht ist, daß die Gliome im Anfang nicht aus einem protoplasmatischen syncytialen Netzwerk mit eingelagerten Kernen und Fasern bestehen, wie Stumpf es für viele Fälle angegeben hat, sondern daß dieses Bild sich erst dann ausbildet, wenn die Ausläufer der Zellen und schließlich das ganze Protoplasma derselben in Fasern umgewandelt sind.

Die Absonderung der Fasern aus dem Zellprotoplasma wurde übrigens auch bei anderen, mit Vermehrung der gliösen Elemente einhergehenden Krankheiten des Zentralnervensystems beobachtet. So berichtet Ribbert, daß z. B. bei der Sklerose das Zellprotoplasma selbst Gliafasern bildet und schließlich ganz verschwindet, so daß die Kerne freiliegend erscheinen.

Wenn aber auch diese Beobachtungen und diejenigen von Eurich und Chaslin dazu angetan sind, die Annahme der engen Beziehungen zwischen Zellen und Fasern sehr wahrscheinlich zu machen, so dürfte das letzte Wort darüber wohl noch nicht gesprochen sein.

In unserem ersten Falle bestand der Tumor aus einer feingekörnten protoplasmatischen Substanz mit Kernen, die größtenteils von einem schmalen Protoplasmaleib umgeben waren. Der Fasergehalt wechselte stark. Während sie an einzelnen Stellen sehr reichlich vorhanden waren, fehlten sie an anderen fast völlig. Dagegen waren die Faserelemente in der Geschwulstinfiltation der Meningen wieder sehr zahlreich; an den meisten Stellen ließ sich ein Zusammenhang mit den Zellen nachweisen. Aber auch wo das nicht in den Präparaten sichtbar war, spricht dies nicht absolut gegen einen Zusammenhang, da es bei der ziemlich bedeutenden Länge der Fasern möglich ist, daß ihre Ausgangspunkte in einer anderen Schnittebene liegen. Die Kerne waren teils rundlich, teils oval. Auch ihre Größe wechselte sehr. Auffallend war der starke Chromatinreichtum. An manchen Stellen lagen die Kerne frei in der Grundsubstanz; andererseits wurden große Zellen mit mehreren Kernen verschiedentlich beobachtet.

Im zweiten Falle trat die protoplasmatische Grundsubstanz vielfach mehr zurück. Die Faserbildung war nur an einigen Stellen deutlich ausgeprägt; insbesondere in den Meningen spärlich vorhanden. Eine Verbindung von Fasern und Zellen ließ sich fast überall erkennen. Die Zellkerne waren meist rundlich, seltener oval. Auch hier fiel ein starker Größenunterschied der Kerne und Zellen auf. Mehrkernige Zellelemente kamen gleichfalls zur Beobachtung.

Auf diesen Formenreichtum und die verschiedene Größe der Kerne wiesen schon Schlesinger und Ströbe in ihren eingehenden Arbeiten hin. Desgleichen auf die großen multipolaren, ganglienzellenähnlichen Gebilde, wie man sie auch in unserem ersten Falle fand. Astrocyten, auf die Ströbe bei seinen Untersuchungen so großen Wert legte, waren bei uns nur an wenigen Stellen sichtbar. Als Ausgangspunkt des Gehirntumors ist in beiden Fällen die subependymäre Gliaschicht zu betrachten. An mehreren Stellen, wo die Geschwulst in die Ventrikelsehle eingedrungen ist, sieht man das Ependymepithel abgehoben und durchbrochen. Daß der Tumor nicht vom Ependymepithel selbst seinen Ausgang genommen hat, dafür spricht das Fehlen von Schläuchen, die mit Epithel ausgekleidet sind. Der Übergang in die normale Gehirnsubstanz ist ein allmäßlicher, indem die gliomatöse Wucherung sich langsam im normalen Gewebe verliert. Verdrängungsscheinungen wurden nicht beobachtet, auch keine Erweichungsherde in der Umgebung. Das infiltrierende Wachstum gilt als typisch für die Gliome im Gegensatz zu Sarkomen, die scharf gegen die Umgebung abgesetzt sind, das übrige Gewebe stark komprimieren und eine Erweichungszone in der Peripherie bilden. Die graurötliche Farbe, die auf den Gefäßreichtum und die mit Blut gefüllten Hohlräume zurückzuführen ist, charakterisiert sie ebenfalls; spricht man bei ihnen, wenn sie durch Blutung entstandene Höhlen enthalten, doch geradezu von apoplektischen Gliomen. Der Nachweis

von Nervenfasern und Ganglienzellen ist gleichfalls kennzeichnend für diese Tumoren, die sich in dem Maschenwerk der normalen Glia verschieben, wodurch die nervösen Elemente lange verschont bleiben. So ist es wohl auch zu erklären, daß sie lange keine wesentlichen klinischen Erscheinungen machen; ja, daß durch die Exstirpation solcher Tumoren evtl. eine Verschlimmerung der Beschwerden eintreten kann. Manche Autoren glauben sogar, daß in diesen Gewächsen eine Neubildung funktionsfähiger Fasern vorkomme. Wenn dies nach Untersuchungen von Ströbe und Jolly auch abzulehnen ist, so könnte man sich auf der anderen Seite die bei Gliomen nicht allzu selten auftretenden Nachlässe in Funktionsstörungen hierdurch erklären. Allerdings ist es viel wahrscheinlicher, daß eine im Tumor stattgefundene Blutung größere Ausfallserscheinungen zeitige, die nach der allmählichen Resorption wieder zurückgehen. Die eigentümliche durchscheinende Farbe des Tumors im ersten Falle beruht auf seiner starken serösen Durchtränkung. Ödematöse Zustände beobachtet man bei Gliomen nicht so selten. Es spielen da Kompressionen der Gefäße durch die Geschwulstzellen und auch degenerative Gefäßveränderungen in erster Linie eine Rolle. Das Ödem kann die Grundlage für spätere Erweichungen sein, wie wir es auch für unseren Fall annehmen. Die Zugehörigkeit der beiden Tumoren zu den Gliomen ist demnach durch ihre morphologische Beschaffenheit und die Art ihres Wachstums außer Frage gestellt.

Auch färberisch geben sie eindeutige Resultate. Die Bemühungen, die Glia färberisch elektiv darzustellen, haben zu zahlreichen Färbe-methoden geführt, die jedoch zum Teil das Gliagewebe nicht in all seinen Bestandteilen zu Gesicht brachten. So versagte die Silberimprägnation nach Golgi für den feineren Bau und das Verhältnis der Zellen zu den Fasern. Die Weigertsche Methode mißlingt oft, ohne daß man Gründe dafür angeben kann. Bittdorf glaubt in solchen Fällen, daß die chemische Differenzierung zwischen Zellen und Ausläufern noch nicht eingetreten ist; er macht diese von einer gewissen Reifung der Zellen abhängig. Die Färbungen nach Mallory und Benda geben dagegen recht gute Resultate, vorausgesetzt, daß das Material frisch ist. Eine andere Methode, die recht zuverlässig sein soll, hat Fischer angegeben, indem er das vorher chromierte Material mit Eisenhämatoxylin behandelte, dann nach Paldifferenzierte. Gliafasern und Kerne färben sich dabei schwarz. Ferner existieren noch Färbemethoden von Fi and t und Held sowie von R a n k e, die manche Vorteile haben, aber von mir aus äußersten Gründen nicht angewendet werden konnten. Brauchbar ist auch die Eisenhämatoxylin-van-Giesonfärbung, die die Glia in einem gelben Farbenton, der sich scharf gegen das leuchtend rot tingierte Bindegewebe abhebt, zur Darstellung bringt. Sie leistete mir besonders im ersten Falle bei den Untersuchungen der diffusen Tumorinfiltration der Meningen des Rücken-

marks gute Dienste, indem sie die Zugehörigkeit der Geschwulstmassen zu dem Gliom des Thalamus mit großer Wahrscheinlichkeit nachwies. Wegen ihrer großen Einfachheit bietet sie manche Vorteile, auch wenn sie keine elektive Färbung gibt. Eine Modifikation dieser Methode hat Oppenheim angegeben, indem er das Material, das mit Alkohol nicht in Berührung gekommen sein darf, mit Weigertscher Kupferbeize behandelt und dann kurz mit Eisenhämatoxylin färbt.

Das Besondere an unseren Fällen ist nun die ausgedehnte Infiltration der weichen Hämäte des Zentralnervensystems. Daß Gliome in die Leptomeninx einwachsen und sich in ihr ausbreiten, kommt im Gegensatz zum Sarkom äußerst selten vor. Schlesinger war es noch unbekannt, daß dies möglich ist. Das Einwuchern eines Glioms in die Pia wurde zuerst von Klebs beobachtet; dort waren jedoch nur die angrenzenden Teile ergriffen. Über ähnliche Verhältnisse berichtete Ströbe; nie wird nach ihm indessen die äußerste Grenzlamelle der weichen Hämäte überschritten. Später beschrieben Sa xer und Schlesinger bei der Syringomyelie das Einwachsen von Gliagewebe in die Pia mater. Entsprechende Beobachtungen machte Alzheimer bei der Untersuchung von Fällen progressiver Paralyse. Eine ausgebreitete Infiltration der Leptomeninx, des Zentralnervensystems ist, soweit ich die Literatur übersehe, nur neunmal mit Sicherheit nachgewiesen worden. Es sind dies die Fälle von 1. Strümpell, 2. Pels - Leusden, 3. Fränkel - Benda, 4. Roux und Paviot, 5. Fischer, 6. Grund, 7. Strassner, 8. Mees, 9. Schmincke, auf die ich später noch zurückkomme.

Ich sehe dabei ab von den als Neuroepithelioma retinae beschriebenen Tumoren. Wintersteiner bezeichnet mit diesem Ausdruck besondere Gliome der Netzhaut mit rosettenförmigen Bildungen aus cylindrischen Zellen, bei denen die Geschwulst mitunter entlang der Opticusscheide sich weiter ausbreitet und die Meningen diffus infiltrieren sowie Metastasen im Gehirn bilden kann. Mehrere solcher Fälle beschrieb Schlesinger. Wintersteiner nimmt an, daß solche Tumoren mit Rosettenbildungen aus versprengten Neuroepithelien hervorgehen. Die Beteiligung der Glia an der Wucherung steht nach ihm im Hintergrund. Axenfeld und Steinhäus glauben auch, daß es sich um Versprengung embryonaler Epithelzellen handelt, die jedoch später Gliazellen, Neuroepithelien und andere nervöse Elemente der Netzhaut bilden, entsprechend der normalen Entwicklung. Andere Autoren dagegen, z. B. Greeff, legen auf die gliöse Beschaffenheit dieser Geschwülste großen Nachdruck.

In unserem ersten Falle greift die Geschwulstinfiltation vom dritten Ventrikel durch den Plexus chorioideus auf den Subarachnoidealraum des Kleinhirns, der Hirnbasis und des Rückenmarkes über und erstreckt sich in diffuser Weise bis zum Conus medullaris. An mehreren Stellen

sieht man im Rückenmark ebenfalls gliomatöse Geschwulstherde, die teilweise zerfallen sind, teilweise stark ödematösen Charakter zeigen. In den zerfallenen Partien liegen teils unveränderte Tumorzellen, teils Fettkörnchenkugeln. Daß diese Tumorherde und Höhlenbildung durch Einwachsen der gliomatösen Infiltration der Hämäte in die Substanz des Rückenmarks entstanden sind, kann man an mehreren Stellen beobachten; meist erfolgt das Eindringen entlang den die Gefäße begleitenden Piaelementen. Die Geschwulstzellen gehen auf große Strecken auch direkt auf die gliöse Randschicht des Rückenmarks über, die besonders im Gebiete der Hinterstränge stark verbreitert ist. Im zweiten Falle setzt sich der Tumor vom Unter- und Hinterhorn des rechten Seitenventrikels auf dessen mediale Wand fort, durchbricht sie und breitet sich diffus in den weichen Häuten des Gehirns aus. Auch hier findet ein Wieder-einwachsen in die nervöse Substanz an verschiedenen Stellen statt. Die Höhlenbildung im Rückenmark beim Falle 1 sind wohl auf Ernährungsstörungen zurückzuführen. (Kompression der Gefäße durch die Tumormassen.) Es entstehen auf diese Weise Bilder, die große Ähnlichkeit mit denen einer richtigen gliomatösen Syringomyelie haben. Daß diesen Höhlenbildung in unserem Falle etwa Entwicklungsstörungen zugrunde liegen, wie man es bei letztgenannter Erkrankung vielfach annimmt, ist nicht wahrscheinlich, da eben das sekundäre Einwachsen der Geschwulst in das Rückenmark an mehreren Stellen einwandfrei festgestellt werden kann.

Höhlenbildung im Rückenmark werden seit Ollivier als Syringomyelie bezeichnet, doch kann diese nicht als einheitlicher anatomischer Begriff beibehalten werden, sondern nur als Bezeichnung für einen Zustand, der auf viele Art und Weise herbeigeführt werden kann. Borst unterscheidet demnach 1. Fälle echter solider Gliombildung, 2. solche Gliome, die Höhlenbildung aufweisen, dabei können die Höhlen a) neben dem Gliom oder an dem proximalen resp. distalen Ende liegen, indem sie entweder einfache Erweichungsherde darstellen oder den Charakter der Syringomyelie auf der Grundlage von Entwicklungsstörungen zeigen; b) die gliosen Wucherungen können aber auch selbst durch Ernährungsstörungen zerfallen, wie ich es für unseren Fall annehme; 3. schließlich Hohlräume, z. B. nach traumatischen Röhrenblutungen, Apoplexien, durch myelitische Prozesse, bei einfacher regressive Gewebszerfall, embolischen Vorgängen, Hydromyelie. Alle diese Vorgänge können mit entzündlichen und reaktiven Gliawucherungen (Sklerosen) verbunden sein. Als besondere Form bezeichnet er die gliomatöse Syringomyelie: einen Gliazapfen in unmittelbarer Nähe des Zentralkanals, der die zentralen Teile des Rückenmarkzylinders mehrere Segmente hindurch einnimmt, und der von einer langgestreckten Höhle durchzogen ist, die durch Zerfall von Gliaelementen entstanden.

Dieser Zerfall wird von vielen Autoren (Schlesinger, Straub, Müller, Rotter u. a.) mit Gefäßentartungen in Zusammenhang gebracht.

Vergleicht man unsere Fälle mit jenen, die ich in der Literatur fand, so ergibt sich, daß bei ihnen mit einer Ausnahme die Tumoren ihren Ausgang sämtlich vom Rückenmark genommen und sekundär auf die Hämme des Rückenmarks und Gehirns übergegriffen haben. Bei uns lag dagegen der primäre Tumor im Gehirn; die Geschwulstherde im Rückenmark beim ersten Falle sind erst sekundär durch Einwachsen vom Subarachnoidealraum entstanden. Gestützt wird diese Annahme durch die Tatsache, daß das Gewächs im Gehirn der einzige größere schärfer umrissene Geschwulstknöten ist, daß man ferner die Infiltration der Rückenmarkshämme in ausgedehnter Weise von der Peripherie auf die gliöse Randschicht des Rückenmarks übergreifen und das Einwachsen besonders entlang den die Gefäße begleitenden Bindegewebsbalken der Pia an mehreren Stellen beobachten kann. Zudem sprechen auch die klinischen Erscheinungen für diese Annahme; denn fast $1\frac{1}{2}$ Jahre bestanden lediglich cerebrale Symptome (Kopfschmerz, Erbrechen), dann erst setzten solche von seiten der Hirnbasis ein (Sehschwäche) und Wurzelsymptome (Genick- und Kreuzschmerzen, wahrscheinlich durch Kompression der hinteren Wurzeln des Rückenmarks entstanden); schließlich Marksymptome (Lähmungen). Daß die Geschwulstinfiltation in Brust- und Lendenteilen stärker ist als im Halsmark, spricht nicht gegen die geäußerte Auffassung; denn auch bei der eitriegen Cerebrospinalmeningitis beobachtet man oft ähnliche Verhältnisse, die man sich vielleicht dadurch erklären kann, daß die Infiltration der weichen Hämme sich an den tiefer gelegenen Partien des Subarachnoidealraumes besonders ausbreitet, wie man denn auch bei der eitriegen Meningitis das stärkere Infiltrat stets an der Basis findet.

Der erste Fall einer diffusen Ausbreitung eines Glioms in den Meningen datiert vom Jahre 1897, wo Strümpell auf der Wanderversammlung der südwestdeutschen Neurologen in Baden-Baden ein Gliom des Rückenmarks vorstellte, das sich perimedullär ausgebreitet hatte. Der Fall sollte später näher beschrieben werden; ich habe indessen nirgends eine ausführliche Publikation in der Literatur finden können.

Im Jahre 1898 folgten dann Veröffentlichungen anderer Autoren. Im Falle von Pels - Leusden handelte es sich um ein Gliom des Lendenmarks, das sich im Rückenmark der Länge nach bis zum oberen Dorsalmark ausbreitete und die Meningen bis zur Hirnbasis diffus infiltrierte, wobei die Anhäufung an der ventralen Seite verhältnismäßig gering war. Die Infiltration griff, wie auch in unserem Falle, von der Peripherie auf

die Randschicht des Rückenmarkes über. Desgleichen fanden sich reichlich *Corpora amyacea*.

Fränkel-Benda beschrieben eine von der Glia ausgehende Ge-
schwulst des Dorsalmarks, die ebenfalls die weichen Häute des Rückenmarks und der Basis infiltrierte. Sie fanden dabei sowohl in den intra- als auch extramedullären Partien des Tumors Hohlräume, die mit einem Epithel ausgekleidet waren, das dem des Zentralkanals glich. Sie hielten es für möglich, daß diese Hohlräume durch fötale Ependymverlagerung zustandegekommen waren; denn Glia wie Ganglienzellen gehen beide von der epithelialen Wand des Medullarrohres aus. Dieses Epithel bildet zwei Zellarten: die Neuroblasten, die später zu Ganglienzellen werden, und die Spongioblasten, die Stamm-
elemente der Gliazellen. Die Spongioblasten behalten zunächst ihren epithelialen Charakter. Im Gegensatz zu den niederen Wirbeltieren, bei denen die Verhältnisse so bleiben, scheiden bei den höheren Vertebrata die Tochterzellen der Spongioblasten aus dem Epithelverband aus und bilden sich zu den typischen Zellen der Glia um. Ähnliche Hohlräumbildungen beschrieben auch andere Forscher, z. B. Rosenthal in seinen als *Neuroepithelioma gliomatousum mikrocysticum* bezeichneten Tumoren. Wir kommen auf diese Befunde noch zurück. Von Fränkel wurde außerdem ein zweiter Fall veröffentlicht, bei dem es sich wahrscheinlich um einen von der Glia ausgehenden Tumor des Rückenmarks mit sekundärem Übergreifen auf die Pia handelte. Doch ist seine Struktur wegen ungenügender histologischer Untersuchung nicht genügend sichergestellt.

In demselben Jahre beschrieben Roux und Paviot in den „Archives de Neurologie“ ein „*Neurogliom*“, das die linke Hälfte der grauen Substanz des Rückenmarks im unteren Cervical- und obersten Dorsalmark erfüllte, die Maschen der Pia des ganzen Rückenmarks teils diffus infiltrierte, teils in Form einer Knötchenaussaat an den Wurzeln und der Cauda equina sich ausbreitete. Diese Knötchen faßten sie als Metastasen auf. Erweichungsherde und Höhlenbildungen fanden sie nirgends.

Im Jahre 1901 publizierte Fischer einen weiteren Fall eines sarkomartigen Glioms, das als langgestreckter Tumor besonders den Lenden- und Sakralteil des Rückenmarks erfüllte, in die weichen Häute eingewuchert war, in denen es sich bis zur Basis ausgebreitet hatte und zugleich dieselben durchbrechend den Spinalnerven entlang in die Wirbelkörper und den Bauchraum eingewachsen war. Metastatische Tumorknoten fanden sich in *Medulla oblongata* und im linken Seitenventrikel. Im oberen Halsmark bestand eine *Syringomyelie*.

Es folgt dann von Grund eine Veröffentlichung aus dem Jahre 1906, bei der das Gewächs im Halsmark saß, sich dann oberhalb diffus im

Subarachnoidealraum bis zur Basis, unterhalb nur an der hinteren Seite der Leptomeninx ausbreitete. Gliomatöse Tumorknötchen fanden sich an der Basis und Konvexität. An einer Stelle hatte die Geschwulst auch die Dura mater durchbrochen.

Bei Strassner handelt es sich um ein Gliom, das die Pia isoliert befallen hatte, ohne daß der Autor anderweitig metastatische oder primäre Geschwülste des Zentralnervensystems oder des übrigen Körpers finden konnte. Dagegen ließ sich das Eindringen der Geschwulstinfilt ration ins Rückenmark an einzelnen Stellen nachweisen.

Der Fall von Mees stellt ein von der Umgebung des Zentralkanals im Halsmark ausgehendes Gliom dar, das in die Leptomeninx eingewachsen ist und das Rückenmark fast in seiner ganzen Länge röhrenförmig umscheidet. Kleine gliomatöse Knötchen befinden sich im Großhirn, in der Medulla oblongata, an der Cauda equina, die als regionäre Metastasen aufgefaßt werden.

Die letzte hierher gehörende Veröffentlichung stammt von Schmincke aus dem Jahre 1915, bei dem es sich indessen nicht um ein reines Gliom, sondern ein glioblastisches Sarkom handelt, das in der Marksubstanz des Kleinhirns zur Entwicklung gekommen, in den 4. Ventrikel weit hineingewachsen ist, multiple Metastasen in den Seitenventrikeln gesetzt und den Subarachnoidealraum der Pons und des Rückenmarks an verschiedenen Stellen in verschiedenem Grade infiltriert hat. Daneben finden sich noch Metastasen im Zentralkanal des Halsmarks. Der Autor nimmt an, daß die kleinen Geschwulstknöten im Seitenventrikel durch metastatische Verschleppung von Tumorgewebe auf dem Lymphwege entstanden sind (infolge Änderung der normalen Lymphzirkulation durch Lichtungsverlegung des 4. Ventrikels). Mikroskopisch konnten mit der van Gieson-Färbung Bilder eines typischen Glioms, das an einzelnen Stellen rosettenähnliche Bildungen enthielt, nachgewiesen werden; dazwischen fanden sich indessen ganze Geschwulsteile, die das Bild eines gewöhnlichen Rundzellensarkoms boten, so daß es sich hier möglicherweise um die Kombination von einem Gliom und Sarkom handelte.

Schließlich sei noch ein Fall von Bruns erwähnt, den dieser als ein diffuses Sarkom des Rückenmarks und seiner Hämäte beschrieben hat, der jedoch nach Ansicht von Pels-Leusden als Gliom aufzufassen ist, das im Rückenmark entstanden, in die weichen Hämäte und von dort wieder an verschiedenen Stellen in die Rückenmarksubstanz eingewachsen ist, denn die kleinen Rund- und größeren Spindelzellen, aus denen sich der Tumor aufbaut, kommen auch in Gliomen vor. Außerdem spräche die lange Dauer der Erkrankung ($3\frac{1}{2}$ Jahre) entschieden gegen ein Sarkom, das in der Regel in viel kürzerer Zeit zum Tode führe.

Auch bei einigen anderen Fällen, die von ihren Autoren als diffuse Sarkomatosen der Meningen veröffentlicht sind, wird von anderen Forschern, so z. B. von Grund, Strassner, Mees vermutet, daß es sich um Gliomatosen handelte, was bei der Unsicherheit der Resultate der meisten früheren Gliafärbungen durchaus möglich ist.

Spezifische elektive Darstellungen der Glia im strengen Sinne mit einwandfreien Resultaten wurden in den oben angeführten Gliomfällen übrigens nur von Fischer, Grund und Mees erreicht.

Was die histologische Struktur dieser Gliome mit diffuser Ausbreitung in den Meningen betrifft, so wird von allen Autoren der Polymorphismus der Kerne und Zellen, ferner von den meisten das Vorkommen von mehrkernigen Riesenzellen (Fischer, Fränkel, Pels - Leusden) und Ganglienzellen ähnlichen Gebilden (Pels - Leusden), das Fehlen von deutlichen Zellgrenzen an vielen Stellen, sowie von Grund und Paviot die mangelhafte Ausbildung von Fasermassen in verschiedenen Partien angegeben; alles Verhältnisse, wie sie auch in unseren Fällen vorhanden sind und allgemein die Gliome charakterisieren. Auf die Veränderlichkeit der Zellformen insbesondere bei Rückenmarksgliomen wiesen neben Ströbe schon Hochhaus, Schüppel, Hansemann, Westphal, Schlesinger und Miura hin.

Vergleichen wir nun unseren ersten Fall mit den anderen in bezug auf die klinischen Erscheinungen, so fällt übereinstimmend die verhältnismäßig lange Dauer der Erkrankung auf, die mit Ausnahme der Fälle von Grund und Schmincke 1—3 Jahre beträgt. Bei Schmincke dauerte die Krankheit nur 5 Monate. Der schnelle Verlauf wird in seiner Bösartigkeit auch durch den histologischen Befund erklärt, der, wie erwähnt, an vielen Stellen das Bild eines gewöhnlichen Rundzellensarkoms aufwies. Auch bei Grund zeigte der Tumor auf weite Strecken hin sarkomartigen Charakter. Abgesehen von dem Falle dieses letzteren Autors standen bei allen anfangs die sensiblen Reizerscheinungen im Vordergrunde (Kompression der hinteren Wurzeln). Fränkel spricht bei den Geschwülsten der Rückenmarkshäute geradezu von drei Stadien: Beginn mit sensiblen Reizerscheinungen, denen dann motorische folgen, und schließlich motorische und sensible Lähmungen. Auffallend ist ferner das jugendliche Alter, das mit Ausnahme von Roux und Mees zwischen 1 und 28 Jahren schwankt. In unserem zweiten Falle wurden zwar klinische Symptome erst wenige Wochen vor dem Tode wahrgenommen, doch müssen solche, nach dem Sektionsbefunde zu urteilen, sicher schon sehr viel länger bestanden haben, sind wahrscheinlich nur, wie das im Säuglingsalter öfter geschieht, von den Angehörigen anfangs nicht bemerkt worden.

Nach den Zusammenstellungen von Schlesinger findet man etwa die Hälfte aller Fälle von Gliomen im zweiten und dritten Dezennium, während das Sarkom des Zentralnervensystems am häufigsten in der Pubertät oder einige Jahre vorher (6.—15. Lebensjahr nach Escherich) beobachtet wird. Neben dem Sarkom ist das Gliom die häufigste Geschwulst des Gehirns. Unter 53 Fällen fand Bruns 40 mal Sarkome oder Gliome. Ähnliche Verhältnisse zeigen Veröffentlichungen von Allen Star an einem bedeutend umfangreicheren Material.

Die Gliome sitzen mit Vorliebe in der Rinde, im Stabkranz, in den Stammganglien, im Kleinhirn und in der Brücke. In letzterer kommen sie im Kindesalter am häufigsten vor. Bruns unterscheidet drei Ausgangspunkte: 1. die Rinde, 2. das Ventriclependym resp. die Wand des Zentralkanals, 3. das dazwischen liegende Gewebe. Gliome, die von letzteren ihren Ausgang nehmen, bezeichnet Ströbe als intermediäre. Nach ihm sind die der Rinde die häufigsten; zu ihnen muß man auch die Gliome der Stammganglien rechnen, da diese der Hirnrinde gleichstehende Hirnteile sind. Die Größe und Form ist äußerst verschieden. An der Ventrikellinnenfläche erscheinen sie bisweilen stecknadelkopfgroß, im Rückenmark stiftförmig, im Gehirn können sie bis zu Apfelgröße und darüber hinaus wachsen. Hochhaus beschrieb einen Fall, in dem der Tumor die ganze Hemisphäre einnahm. Die in Gliomen vorkommenden Achsenzylinder sind mitunter gequollen; eine Erscheinung, die Ströbe als ein Zeichen der Degeneration auffaßte, im Gegensatz zu Klebs, der sie als hypertrophische Elemente bezeichnete, wie er denn annahm, daß die Gliombildung stets mit einer Wucherung aller Gewebskomponenten beginne. Ähnlich äußerten sich Beyer und Volkmann, die es für möglich hielten, daß diese „hypertrophischen“ Achsenzylinder die Fähigkeit hätten, bei der Gliombildung Gliazellen resp. Nervenzellen zu bilden. In neuerer Zeit ist indessen die Ströbesche Ansicht fast allgemein zur herrschenden geworden. Auch bei den als Neuroglioma gangliocellulare bezeichneten seltenen Tumoren muß man annehmen, daß die dort vorkommenden Ganglienzellen veränderte, zum Teil verlagerter Nervenzellen der Rindensubstanz, nicht etwa neugebildete Nervenelemente sind.

Mitunter dehnt sich die Gliomentwicklung auch ganz diffus über große Hirnteile aus. Man nennt diese Form Gliomatosen. Der Geschwulstprozeß kann in solchen Fällen den Eindruck einer lokalen Hypertrophie machen. So beschreibt Landau einen Fall, wo zwei an verschiedenen Stellen der grauen Substanz entstandene Gliome lediglich den Charakter eines hypertrophischen Prozesses trugen, wobei die Gesamtstruktur des befallenen Hirnteiles fast völlig erhalten ist. Ja es gibt Tumoren dieser Art, die makroskopisch überhaupt nicht deutlich zu erkennen sind, wo erst die mikroskopische Untersuchung

den Geschwulstcharakter nachweist. Solche Fälle sind von Oppenheim und Stertz beobachtet worden.

Groß ist die Zahl der sekundären Veränderungen, denen ein Gliom unterworfen sein kann. Weitaus am häufigsten sind ödematöse Durchtränkungen; im Anschluß daran kann es zu Erweichungen, Cysten- und Höhlenbildungen kommen, worauf ich in meinem ersten Falle bereits hinwies. Beschrieben sind ferner hyaline Entartungen ganzer Gliome, Verfettungen, Verkalkungen, schleimige Umwandlung. Cysten können auch durch Erweiterung epithelialer Schläuche in diesen Tumoren entstehen. Wir kommen darauf noch später zurück. Relativ häufig kommt es in diesen Geschwülsten zu Blutungen (apoplektische Gliome), so daß man in tödlichen Fällen bei der Sektion im ersten Augenblitze eine einfache Hämorrhagie vor sich zu haben glaubt. In der Umgebung von Gliomen sind mitunter reaktive Gliawucherungen vorhanden. Diese Erscheinung hat dazu geführt, daß manche Forscher, so z. B. Storch, von einem „infizierenden“ Wachstum, besonders bei diffusen Gliomen sprechen, indem er sich vorstellt, daß durch eine Geschwulst erzeugende Noxe immer neue Gliazellen zur Wucherung gebracht, gewissermaßen infiziert werden. Ströbe ließ diese Frage seinerzeit unentschieden, da er, wenn auch in seltenen Fällen, in den Randteilen von Gliomen Stellen mit einem lebhafteren Zellwachstum und häufig Gliomzellen in mitotischer Teilung fand; Bilder, die er im Sinne eines expansiven Wachstums deutete. Dagegen neigen Bruns, wenn auch mit einigen Einschränkungen, sowie Hildebrand und in neuerer Zeit Mees der Ansicht Storches entschieden zu. Am weitesten geht in dieser Richtung Merzbacher, der ein in der Umgebung eines Sarkoms und einiger Erweichungen entstandenes Gliom als Reaktion des Gehirngewebes gegen die schädigende Noxe auffaßt, möglicherweise, so meint er, hätte die Operation auch in gleichem Sinne gewirkt, so daß er geradezu von einem „reaktiven“ Gliom spricht. In einer späteren Arbeit läßt er indessen die Frage offen, ob in diesem Falle eine wirkliche Geschwulstbildung vorlag, glaubt vielmehr eher, daß es sich um einen Übergang zwischen einer Gliose und einem Gliom handelte. Interessant ist es auch, wie Ranke sich das Wachstum der Gliome vorstellt. Er nimmt an, daß es meist infiltrierend wächst; d. h. es werden einzelne Gliomelemente in die reaktiv veränderte gliöse Nachbarschaft vorgeschoben. Dabei bleiben die Gliomzellen entweder in ihrem syncytialen Verbande, oder sie lösen sich, was häufiger geschieht, im Stadium der Karyokinese aus ihrer syncytialen Verbindung und wandern frei in die Umgebung aus. Bei diesem Wachstum werden die Gliaelemente sowie die Nervenzellen und Fasern umwachsen. Wie in der Nachbarschaft der Neubildung, so gelangen auch innerhalb der Tumormasse die Gliaelemente in Wucherung, d. h. sie nehmen an Kernen und Protoplasma zu. Letzteres diffe-

renziert die Fasern. Diese stammen also nur zum geringsten Teile aus Gliomzellen selbst, größtenteils werden sie von der reaktiv wuchernden, von Gliomzellen durchwachsenen Neuroglia produziert. Daneben hält er als besonderen Wachstumsmodus den der „Infektion“ für möglich. Das „infizierende“ Wachstum der Gliome bekämpfen insbesondere Ribbert, Borst und Stumpf, indem sie in einer Reihe von Fällen nachwiesen, daß der Tumor nur aus sich allein herauswachse, da die Kerne des Glioms und diejenigen der benachbarten Reaktionszone der Glia morphologisch ganz verschieden sind, so daß man nicht annehmen kann, daß letztere sich zu den ganz anders aussehenden Geschwulstelementen umwandeln, denen sie in nichts gleichen. Schwieriger bleibt die Entscheidung in den Fällen, wo die Kerne des Tumors denen der Glia sehr ähneln. Daß übrigens die reaktiven Gliawucherungen in der Umgebung von Gliomen nichts für diese Gewächse Charakteristisches sind, geht daraus hervor, daß man bei diffusen Sarkomen ganz gleiche Gliastrukturen sieht. Ähnliche Verhältnisse finden sich bei der multiplen Sklerose, Tabes und anderen Zerfallsprozessen nervöser Substanz. Desgleichen lehnt Stumpf die geschwulstmäßige Entartung ganzer Gliabezirke ab, wie Landau sie annimmt.

Daß Gliome — eine Ausnahme machen diejenigen der Retina — Metastasen bilden, gehört zu den größten Seltenheiten. Immerhin existiert in der Literatur eine Reihe von Fällen, wo Metastasen beschrieben worden sind, so von Ströbe, Pels-Leusden, Bruns, Henneberg, Schupfer, Stumpf. In den von uns mitgeteilten Beobachtungen von Gliomen mit diffuser Ausbreitung in den Meningen zeigen sich solche bei Fischer, Mees und Schmincke. Einen interessanten Beitrag zur Frage der Metastasenbildung liefert Askanazy in einem Falle von multiplen Lungengliomen. Es handelt sich um 50 kleine Knötchen in beiden Lungen eines Hemicephalen, bei dem eine Schädelhernie bestand. Er nimmt an, daß die kleinen Tumoren aus hämatogen verschlepptem, nicht nachweisbar blastomatösem Gewebe des Zentralnervensystems, das wahrscheinlich aus der Hirnhernie stammt, entstanden sind; und zwar ist diese Verschleppung schon in utero erfolgt.

Eine Sonderstellung bezüglich der Frage der Metastasenbildung gliösen Geschwulstgewebes oder primärer Multiplizität nehmen die multiplen ependymären Gliome ein. Fast allgemein werden diese Tumoren als voneinander unabhängig und selbständig am Ort der Entstehung auf Grund von Entwicklungsanomalien der subependymären Glia schicht gewachsen aufgefaßt; wie denn überhaupt kongenitale Entwicklungsstörungen resp. Mißbildungen für die Entstehung von Gliomen von den meisten Autoren angenommen werden (Leyden, Ströbe, Borst, Bruns, Rosenthal, Stolte, Bittdorf u. a.). Das gleiche gilt von der Syringomyelie (Rosenthal).

thal, Schultze, Schlesinger, Borst u. a.). Ähnlich äußert sich Hoffmann, der die Verwandtschaft zwischen Gliom und Syringomyelie betont. Bei beiden Prozessen bleiben nach ihm Nester embryonalen Keimgewebes, das vom primitiven Neuralrohr stammt, zurück. Diese können später der Ausgangspunkt von Gliawucherungen sein, in deren Innerem durch Erweichung Höhlenbildungen zustande kommen. Gestützt wird diese Annahme durch die Untersuchungen von Pick, Rolly, Zappert und Utchida, denen es gelang, Anomalien kongenital im Rückenmark von Kindern zu finden, die den bei Syringomyelie erhobenen Befunden sehr ähneln. Bittdorf hebt bezüglich der Tumorgenese die Wichtigkeit der degenerativen Anlage hervor. Solche Zellen seien mit abnormen Wachstums-, Lagerungs-, Bildungstendenzen ausgestattet, die vererbbar seien. Das Primäre ist nach ihm also eine kongenitale Zell anomalie. Ähnliche Anschauungen gerade auch in bezug auf die Bildung von Gliomen vertritt Ribbert in allerneuester Zeit. Einen anderen Standpunkt in der Frage der Entstehung der Gliome nimmt Storch ein. Er lehnt für einen großen Teil derselben eine kongenitale Anlage ab, indem er sich vorstellt, daß irgendwelche Schädlichkeiten intra vitam normale Gliaelemente zur Wucherung bringen und in Gliomzellen umwandeln können. Von dieser „Infektion“ großer Strecken von Gliagewebe war bereits die Rede. Landau trennt die Entstehung der einfachen Gliome von der diffusen. Im Gegensatz zu den ersteren, die sich aus abgegrenzten embryonal verschleppten Keimen herleiten, bezeichnet er die diffusen Gliome als dysontogenetische Blastome, indem er sich vorstellt, daß gewisse Teile der Glia abnorm angelegt sind. Diese abnorme Anlage führe zur Geschwulstbildung.

Für eine kongenitale Anlage der Gliome sprechen indessen noch andere Befunde, insbesondere die Kombination mit lokalen Mißbildungen. So wurde von Lubarsch ein kongenitales Gliom mit einer Meningocele beschrieben. Ferner berichten eine Reihe von Autoren von anderen Entwicklungsstörungen. Es existieren Fälle, wo das Gliom mit einer Encephalocele, Hydromyelie, Spina bifida, zentralen Gliose, mit einer Vena cava sinistra perisistens, mit Mißbildungen der Niere u. a. kombiniert war. Außerdem wurden bei Gliomen des Rückenmarks gleichzeitig Anomalien des Zentralkanals, Abschnürungen und Verdopplungen beobachtet. Die Überhöhung des Ependymepithels des Zentralkanals und die perizentrale Gliose in der Gegend des Brustmarks, wie wir sie in unserem ersten Falle sahen, können so gedeutet werden.

Eine andere auf dem Boden einer Entwicklungsanomalie basierende Erkrankung, die dem Gliom sehr nahe stehende tuberöse Sklerose, ist gleichfalls häufig mit Entwicklungsstörungen in anderen Organen ver-

gesellschaftet; so sind bei ihr, wie bei Gliomen, Rabdomyome des Herzens sowie Lipome und Myome der Niere beschrieben worden. Auch das Zusammentreffen einer tuberösen Sklerose mit einem Gliom ist beobachtet (Lubarsch). Von manchen Autoren wird ferner bei Gliomen auf die häufige Kombination mit einem Status thymico-lymphaticus aufmerksam gemacht, der von Bartel u. a. nur als Teilsymptom einer mehr oder weniger hypoplastischen Konstitution aufgefaßt wird; und diese Tatsache auch im Sinne von Entwicklungsanomalien gedeutet. Indessen scheint mir dieser Schluß nicht ganz gerechtfertigt, da man ganz allgemein bei Hirntumoren relativ oft einen Status lymphaticus findet, der dann wohl eher als etwas Sekundäres und nicht als etwas konstitutionell Anormales aufzufassen ist. Dagegen sprechen für eine kongenitale Anlage die Befunde von Höhlen und Kanälen mit radiär und rosettenförmig angeordneten Cylinderzellen, die eine auffallende Ähnlichkeit mit dem Ependymepithel aufweisen. Solche Fälle sind von Ströbe, Bittdorf, Bonome, Schlesinger, Säxer, Buchholz, Henneberg, Kaufmann, Stolpe, Borst, Ribbert, Chiari, Miura, Podmaniczky und anderen beschrieben. Bei den von mir erwähnten Gliomen mit diffuser Ausbreitung in den Meningen wurden sie von Fränkel-Benda, Strassner und Schmincke beobachtet. Diese Kanäle waren mitunter sogar mit dem die Oberfläche des Tumors überziehenden Ependymepithel in Verbindung. Die Mehrzahl der Autoren ist der Ansicht, daß diese Zellauskleidung der Kanäle und Hohlräume in der Hauptsache vom Zentralkanal resp. Ependymepithel versprengte Teile sind. Ströbe, Rindfleisch und Bonome leiten sie direkt von embryonalen Abschnürungen des primitiven Neuralrohres ab. Eingehende Forschungen zur Entscheidung dieser Frage haben insbesondere Bittdorf und Rosenthal angestellt. Ersterer nimmt an, daß die Epithelien größtentheils vom Zentralkanal abstammen, daneben hält er auch eine Bildung aus Gliomzellen, die epithelähnlich geworden sind, für möglich. Ähnlich äußert sich Rosenthal. Säxer und Storch räumen der direkten Abstammung der Zellen vom Zentralkanal resp. Neuralepithel keine große Bedeutung ein, sondern glauben, daß den Tumorzellen der Gliome und der Glia, als einem ektodermalen Gebilde, die Fähigkeit innewohnt, gelegentlich solche ependym- resp. epithelähnliche Zellen zu bilden. Man könnte diesen Vorgang als eine Art Atavismus bezeichnen. Die Bildung epithelialer Verbände aus Gliomzellen wurde auch von Schmaus und Sacki als möglich hingestellt. Andererseits meint Storch, daß Ependymzellen in manchen Fällen sekundär in den Tumor eingewachsen sind. Daß speziell beim Vorwachsen ependymärer Gliome in die Ventrikelsehnen sehr leicht ähnliche Epithelverlagerungen und Drüsusbildungen vorkommen, ist von mehreren Forschern (Linck, Henneberg und anderen) beobachtet worden. Lubarsch und seine Schüler,

A. Stieda und Jeremias wiesen darauf hin, daß ähnliche Bilder bei der Ependymitis granularis erscheinen, die durch Wucherung der subependymären Neurogliaschicht und Einriß des Ependymepithels zustande kommt. An diese kann sich eine Wucherung der versprengten Ependymzellen anschließen. Wenn also in solchen Fällen Entwicklungsstörungen nicht notwendig vorgelegen zu haben brauchen, so muß man sie doch für viele andere als sehr wahrscheinlich annehmen, wofür in neuer Zeit besonders Ribbert wieder eingetreten ist. Auch die Ausführungen Podmaniczkys, der ein kongenitales Neurogliom mit Epithelhöhlen beim Hühnerembryo beschrieb, bewegen sich in diesen Bahnen. Daß die Netzhautgliome, in denen ebenfalls mit Epithel bekleidete Röhren und Halbkugeln beobachtet sind, fast allgemein als auf der Grundlage einer entwicklungsgeschichtlichen Störung entstanden aufgefaßt werden, erwähnte ich schon. Dafür spricht sowohl ihr Vorkommen im frühesten Kindesalter als auch die nicht seltene Kombination mit anderen Mißbildungen des Auges. In unserem ersten Falle fand sich in der Nachbarschaft der Stellen, wo das Gliom das Ependym der Ventrikel durchbrochen hatte, eine deutliche Proliferation des Epithels, die jedoch lediglich als reaktive Wucherung anzusehen ist.

Besteht für unsere Beobachtungen in bezug auf die Diagnose eines Glioms, das sekundär auf die weichen Häute übergegriffen und sich in ihnen diffus ausgebreitet hat, kein Zweifel, so wird man zugeben müssen, daß es mitunter schwierig sein kann, solche Fälle von einer diffusen Sarkomatose der Meningen mit einem Primärherd oder einer Metastase im Zentralnervensystem zu unterscheiden. So ist besonders Ströbe der Ansicht, daß man früher mangels genügender Kenntnis vom Bau der Glia und unzureichender Untersuchungsmethoden einen sicheren Unterschied über die Zugehörigkeit nicht treffen konnte. Mit Recht wird daher, wie mir scheint, von Forschern wie Grund und Strassner vermutet, daß unter Fällen, die unter der Diagnose einer diffusen Sarkomatose in der Literatur laufen, manche Gliome verborgen sind. Insbesondere wird das für solche Beobachtungen zutreffen, die vor Veröffentlichung der Weigertschen Gliafärbung beschrieben worden sind. Daher scheint es mir wichtig, auf die Differentialdiagnose zwischen Gliom und Sarkom sowie auf das Bild der diffusen Sarkomatose etwas näher einzugehen. Sieht man vom Nachweis der spezifischen Gliafasern mittels einer elektiven Färbung ab, die, wie gesagt, aus unbekannten Gründen oft versagt, so unterscheidet das Gliom vom Sarkom folgendes: Das Vorhandensein einer protoplasmatischen Grundsubstanz mit eingestreuten Kernen, bei denen nicht überall ein deutlich abgrenzbarer Zellleib nachweisbar ist, das Vorkommen von vielstrahligen Zellen nach dem Typus der Astrocyten, der Nachweis von Nervenfasern und Gan-

glienzen. Die Gliafasern sind mitunter, wie schon erwähnt, in Gliomen sehr spärlich vorhanden. Ja es gibt Gliome, bei denen überhaupt keine Fasern nachweisbar sind. Man kann sich vorstellen, daß in solchen Fällen die Ausdifferenzierung von Fasern aus dem Protoplasma noch nicht erfolgt ist, oder daß die Zellen trotz ihrer Abkunft von der Glia infolge mangelhafter Ausreifung nicht mehr normale Gliasubstanz zu produzieren vermögen, wie z. B. manche Sarkome auch kein normales Bindegewebe bilden können. Borst, Stumpf, Eisath und Hunziker halten demnach das Vorhandensein derselben für die Diagnose nicht unbedingt erforderlich. Stumpf macht darauf aufmerksam, daß jedenfalls die Fasern in Gliomen, wenn sie zur Beobachtung kommen, innerhalb der protoplasmatischen Grundsubstanz liegen, im Gegensatz zu Sarkomen, bei denen sie aus dem Gewebsverband herausgelöst sind. Die Fortsätze der Sarkomzellen, die man nach Ströbe öfters sieht, sind nicht so zahlreich wie die der Gliazellen, auch sind sie nicht so lang und gleichmäßig fein wie die Gliafasern. Die Grenze des Glioms gegen die Umgebung ist nicht scharf; es gibt allerdings hiervon Ausnahmen; solche scharf begrenzten Tumoren sind von Ströbe, Verocay u. a. beschrieben worden. Große Unterschiede bestehen zwischen dem Wachstum. Dieses ist bei Gliomen gutartig im morphologischen Sinne. Sie breiten sich im Maschenwerk der normalen Neuroglia aus, indem sie sie langsam infiltrieren. Dabei werden die nervösen Elemente auseinanderdrängt, ohne daß sie zunächst sehr geschädigt werden. Erst allmählich erfolgt die Substituierung des Nervengewebes durch den Tumor. Daher oft der Befund von nervösen Bestandteilen in Gliomen. Diese „Symbiose“ zwischen Geschwulst- und nervösen Elementen ist nach Ansicht von Pels - Leusden ein Beweis für ihre nahen verwandtschaftlichen Beziehungen. Im Gegensatz dazu ist das Sarkom des Gehirns gegen die Umgebung durch eine Erweichungszone scharf abgegrenzt. Es splittert beim Wachstum das Glianetz auf, drängt sich zwischen die Maschen, wächst mit einem Worte destruierend, indem es das Bild des bestehenden Gewebes völlig entstellt. Manche Autoren geben zudem an, daß es sich bei der Weiterverbreitung an die Lymphscheiden der Gefäße hält, im Gegensatz zum Gliom. Doch trifft das für unsere Fälle sowie für viele andere nicht zu, da man auch hier perivaskuläre Anordnung und Anhäufung in den adventitiae Lymphscheiden deutlich beobachten kann. Nervöse Elemente kommen im Inneren von Sarkomen nie vor, höchstens einmal in seltenen Fällen in der Randzone. Das Wachstum der Sarkome verläuft viel schneller als das der Gliome, die oft bedeutende Größe erreichen, ehe sie das Leben bedrohen, ja, überhaupt Krankheitsanzeichen machen. Man kann sich vorstellen, daß durch die nur langsam stattfindende Vergrößerung des Tumors das Gehirn sich an die veränderten Druckverhältnisse anpaßt. Meta-

stasen gehören bei Gliomen, wie schon erwähnt, im Gegensatz zu Sarkomen zu den größten Seltenheiten.

Aus alledem ersehen wir, daß die Gliome trotz ihrer Vielgestaltigkeit sich in einer Reihe von Punkten von den Sarkomen unterscheiden. Trotzdem findet man in der Literatur auffallend häufig die Bezeichnung eines Tumors als Gliosarkom. Im Virchowschen Sinne wurde damit eine gliomatöse Geschwulst bezeichnet, die sich durch besonders großen Zellreichtum und schnelles Wachstum auszeichnete, demnach die Zeichen der Unreife trug. Ströbe schlug dagegen vor, mit diesem Ausdruck nur die seltenen Fälle wirklicher Kombination von Gliom und Sarkom zu bezeichnen, d. h. solche Formen, wo neben unzweifelhaftem Gliomgewebe mit seinen typischen Elementen eine vom Blutgefäßbindegewebsapparat ausgehende sarkomatöse Wucherung zu unterscheiden sei, die in Form perivasculärer Zellzyliner auftrete. Er spricht sich demnach für eine völlige Trennung der Gewebsarten aus. Diesem Vorschlage haben sich viele Forscher, besonders Bruns und Borst, angeschlossen. Doch wurden die strengen Unterschiede nicht überall anerkannt. Nachdem aber Borst, Stumpf u. a. nachgewiesen haben, daß es zellreiche faserlose, zweifellos von der Glia abstammende Tumoren gibt, so besteht kein Grund, mit der Bezeichnung Gliosarkom so frei-gebig zu sein. Vielmehr schlagen Borst und Fischer vor, in solchen Fällen das Wort „sarkomatodes“ zu gebrauchen, und den Begriff Gliosarkom nach Möglichkeit überhaupt fallen zu lassen. Andere Autoren bezeichnen diese Bilder als sarkomatöse Gliome. Versteht man, wie Lubarsch es tut, unter Sarkomen alle Arten von Stützsubstanzgewächsen mit mangelhafter Zell- und Gewebsreife, so wird man die Bezeichnung „sarkomatös“ allen den Stützgewebsgewächsen zuerkennen müssen, die neben typischer Ausreifung Stellen von mangelhafter Reife zeigen. Und von diesem Standpunkt aus wird man unsere beiden Fälle als „sarkomatöse Gliome“ bezeichnen müssen, besonders den Zweiten.

Im Gegensatz zum Gliom ist das Bild des Sarkoms, das sich diffus in den Häuten des Zentralnervensystems ausgebretet hat, häufiger beschrieben worden. Es existieren in der Literatur, soweit ich sie übersehe, ca. 50 Fälle. Man hat dabei zu unterscheiden zwischen den Formen, wo 1. die Meningen allein Sitz der Geschwulst sind (Ollivier, Hadden, Schataloff, Coupland-Pasteur, Barthel, Redlich, Olivecrona, Berblinger, Eliasberg), 2. solche, wo der Primärtumor im Gehirn oder Rückenmark sitzt (Schultze, Fox, Bennet, Schulz, Rach, Rindfleisch, Westphal u. a.), 3. Fälle von metastatischer Sarkomatose in den Häuten mit primärem Tumor in den Brust- oder Bauchorganen. Der Sitz der diffusen Infiltration ist dorsal fast immer stärker ausgeprägt als ventral, wie wir es auch bei den Gliomen der weichen

Häute sahen. Die Ausbreitung hängt also hier nicht von der Art des spezifischen Geschwulstparenchyms, sondern von der Eigenart des Ortes ab. Mikroskopisch sind Rund-, Spindel-, Angiosarkome sowie Endotheliome beschrieben worden. Der Blutgefäßgehalt ist meist sehr bedeutend (Cramer, Busch, Schataloff). Hin und wieder sind auch Gefäßveränderungen, insbesondere hyaline Degenerationen wie bei Gliomen beobachtet, und im Anschluß daran myelomalacische Herde. Die Malignität des Prozesses wird durch die rasche Progredienz des Verlaufes gekennzeichnet. Schlesinger berechnet für diese Formen etwa eine mittlere Krankheitsdauer von 10, Rach sogar nur von 8 Monaten, im Gegensatz zu unseren vorher angeführten Fällen diffuser Gliomatose der Häute, die erst im Verlauf von 1—3 Jahren ad exitum kamen. Doch herrschen auf der anderen Seite zwischen beiden Prozessen manche Übereinstimmungen. In der Mehrzahl sind es wieder Kinder, die von der Erkrankung befallen werden. Wurzelsegmenterscheinungen stehen naturgemäß wie immer bei extramedullären Tumoren im Vordergrunde; insbesondere Reizerscheinungen von seiten der hinteren Wurzeln, erklärt durch das vorzugsweise Befallensein der dorsalen Partien. Was die übrigen klinischen Symptome betrifft, so bieten sie wenig Charakteristisches. Sie sind abhängig vom Sitz des primären Tumors und der Ausdehnung des Prozesses.

Die besondere Natur der diffusen Geschwulstverbreitung bringt es mit sich, daß die Diagnosenstellung zu Lebzeiten sehr schwierig, ja meist wohl unmöglich ist. Das gilt besonders für die, wenn auch seltenen Fälle, wo der Verlauf ein ganz akuter ist, der sich dem Bilde einer Meningitis nähern kann (Rindfleisch, Heyde-Curschmann und unser zweiter Fall). Auf der anderen Seite gibt es Formen, die sich durch Symptome äußern, die der Lues cerebrospinalis sehr verwandt sind (Nonne, Redlich, Barnes, Grünbaum) oder chronische Meningitis vortäuschen. Außerdem existieren Beobachtungen diffuser Sarkomatose, bei der zu Lebzeiten der Verdacht einer multiplen Sklerose, Myelitis transversa, Meningomyelitis, Tabes bestand. Bei den von uns angeführten Fällen von diffuser gliomatöser Infiltration der weichen Häute war im Falle von Fränkel und Fischer die Diagnose Myelitis, in dem von Pels-Leusden Meningitis cerebrospinalis, bei Mees multiple Tumoren des Rückenmarks, bei Grund und uns die Diagnose Tumor cerebr gestellt worden.

Als diagnostisches Hilfsmittel diffuser Geschwulstprozesse in den weichen Häuten wurde von einigen Forschern ein eigentümlicher Befund des Lumbalpunktates angegeben. Dufour und Schröder wiesen bei sarkomatöser Meningitis eine besondere Gelbfärbung des Liquor cerebrospinalis nach, wie sie sonst nur bei alten Blutergüssen des Zentralnervensystems oder seiner Häute beobachtet wurde. Außerdem sah Dufour deutliche Gerinnselbildung in der sonst klaren Flüssigkeit.

Später fand Rindfleisch in Fällen von diffuser Sarkomatose oft neben Drucksteigerung des Liquor vermehrten Eiweißgehalt, spontane Gerinnung, wobei zarte schleierförmige Gerinnsel auftraten, einen gelben bis gelbbraunen Farbenton und Vermehrung der morphologischen Elemente. In zwei Fällen gelang ihm sogar der Nachweis von Geschwulstzellen. Er führte diese Erscheinungen auf eine durch den Geschwulstprozeß hervorgerufene Meningitis zurück. Da er glaubte, daß diese nur auftreten könne, wenn eine ausgedehnte diffuse Tumorinfiltration vorhanden sei, wollte er seine Befunde zur Diagnosenstellung nach der negativen Seite bei der Frage der Operabilität von extramedullären Tumoren verwenden. Den gelben Farbenton und Eiweißvermehrung fand auch Grund. Daß die Beobachtungen von Rindfleisch nicht für diffuse Tumoren der Rückenmarkshäute charakteristisch waren, wiesen einige Jahre später Klieneberger und Heilig nach. Ersterer fand, daß bei verschiedenen extramedullären circumscripten Tumoren der Meningen der Liquor cerebrospinalis citronengelb verfärbt war und schnell ein gallertartiges Fibringerinnsel absetzte, das sich nach Entfernung bald wieder bildete, im Gegensatz zu dem Fasernetz bei tuberkulöser Meningitis, das dort erst nach ca. 15 bis 20 Stunden und nur einmal auftritt. Außerdem zeigte sich deutliche Lymphocytose. Blutbeimengungen konnte er im Lumbalpunktat nicht feststellen, nahm aber doch an, daß die gelbe Farbe von Blutzerivaten herstamme. Er erklärte diese Befunde damit, daß die Zirkulation im unteren Teile des Rückenmarkkanals durch einen raumbeschränkenden Prozeß scheinbar gestört sei, wodurch die eigentümliche Umwandlung des Liquor cerebrospinalis zustande käme. Heilig erhob ähnliche Befunde bei chronisch entzündlichen und Neubildungsprozessen diffuser oder circumscripter Art der weichen Häute. Es gelang ihm auch in einigen Fällen, rote Blutkörperchen und Blutpigment in Schollen festzustellen. Letzteres lag teils frei, teils in Zellen, die Lymphocyten oder Geschwulstelemente waren. Er führte die Erscheinungen auf eine in der Umgebung des erwähnten Prozesses aufgetretene reaktive Hyperämie und außerdem auf Stauungssymptome zurück, wodurch es zu Blutaustritt in den Liquor kommen könne. In unserem ersten Falle fand sich im Lumbalpunktat Eiweißvermehrung, gelbe Verfärbung des Liquor und Gerinnselbildung; im zweiten blutig gefärbter Liquor, der beim Stehen einen Bodensatz abschied, während die Flüssigkeit darüber hellgelb gefärbt war. Der Bodensatz bestand im Fall 2 aus zahlreichen Lymphocyten, Erythrocyten und großen mit Fett beladenen Zellen, die als Geschwulstelemente erkannt wurden. Hierdurch wurde der anfängliche Verdacht, daß es sich in Anbetracht des akuten, stürmischen Verlaufes um eine Meningitis handeln könne, beseitigt und die Diagnose auf einen Tumor gestellt. Wenn also unsere Befunde auch mit denen Klienebergers und

Heiligs übereinstimmen, so scheint mir durchaus noch nicht erwiesen, daß sie nur für extramedulläre Geschwulstprozesse charakteristisch sind. Es ist durchaus denkbar, daß Tumoren, die innerhalb des Rückenmarks lokalisiert sind, ebenfalls zu erheblichen Stauungsscheinungen und reaktiver Hyperämie mit Diffusion von Blutbestandteilen in die Lumbalflüssigkeit führen.

Zum Schlusse einige Worte über die klinischen Erscheinungen speziell unseres ersten Falles. Die schon $1\frac{1}{2}$ Jahre lang bestehenden Kopfschmerzen und das Erbrechen lenkten in erster Linie den Verdacht auf einen Tumor cerebri. Bruns mißt besonders dem morgendlichen Erbrechen eine Bedeutung in dieser Richtung bei. Der sehr stark erhöhte Hirndruck wird erklärt durch den Sitz des Tumors am Thalamus mit Einwachsen in den 3. Ventrikel, wodurch eine hochgradige Kompression der Venae cerebri internae und der Vena magna Galeni eingetreten war. Obstipation ist ebenfalls in den meisten Fällen von Hirngeschwulst vorhanden. Die in der Vorgeschichte angegebene vorübergehende Erblindung läßt sich als plötzliche stark zunehmende Stauung in beiden Sehnerven durch Druck der Geschwulstmassen deuten, die zur Leitungshemmung führte. Durch das weitere Wachstum des Tumors und die stärker werdende Kompression kam es dann allmählich zur Stauungspapille, Neuritis optica und Atrophie. Die Abducensparese hat ihren Grund in der Kompression dieses Nerven durch die Geschwulstmassen an der Basis des Hirns. Die Nacken- und Kreuzschmerzen müssen als Wurzelsymptome gedeutet werden. Die Sensibilitätsstörungen werden durch die Degeneration in den hinteren Wurzeln, Hintersträngen, sowie durch die Geschwulstherde und Höhlenbildungen in den Hinterhörnern erklärt. Der Ausfall der Patellarreflexe hat seinen Grund in der Hohlraumbildung im linken Hinterhorn des Lendenmarks und der Kompression der rechten hinteren Wurzel. Der Fußklonus, der positive Ausfall des Babinski, Oppenheim, Rossolimo, Mendel-Bechterew-Reflexes finden ihre anatomische Grundlage in der durch das Einwuchern des Glioms in die Pyramidenseitenstrangbahn hervorgerufenen absteigenden Degeneration. Die vorübergehenden Remissionen im Befinden, die ja auch von anderen Autoren beobachtet worden sind, werden von Nonne durch die wechselnde Kompression der Gefäße erklärt. Ob indessen diese Deutung ausreichend ist, muß dahingestellt bleiben.

Wenn es uns auch gelungen ist, die pathologisch-anatomische Grundlage der mannigfaltigen klinischen Erscheinungen des ersten Falles fast ausnahmslos festzustellen, so muß man andererseits zugeben, daß es unmöglich war, die volle Diagnose zu Lebzeiten zu erbringen. Heyde und Curschmann kamen zu folgender diagnostischen Zusammenfassung bezüglich der diffusen Tumoren der weichen Hämäte: „Wenn

bei einem exquisit chronisch verlaufenden Cerebralleiden mit langsam auftretenden, im Anfang intermittierend sich steigernden und vermindernden Hirnnervenlähmungen, das dem Allgemeinzustand nach dem Tumor cerebri durchaus ähnelt, aber schwere Stauungsscheinungen vermissen läßt, im späteren Stadium die Symptome einer allgemeinen chronischen Meningitis cerebrospinalis auftreten, so liegt der Verdacht einer generalisierten Carzinose oder Sarkomatose der Hirnhäute nahe, auch wenn ein Primärtumor intra vitam nicht nachweisbar ist.“ — Aber auch das Vorhandensein dieses Symptomenkomplexes wird nicht imstande sein, uns vor diagnostischen Irrtümern zu bewahren, so daß wir vorläufig auf die exakte Erkennung dieser therapeutisch natürlich unbeeinflußbaren Prozesse verzichten müssen. —

Zum Schlusse erlaube ich mir, Herrn Geh. Med.-Rat Professor Dr. Lubarsch und Herrn Professor Dr. Ceelen für die Überlassung des Materials und das meiner Arbeit entgegenbrachte freundliche Interesse meinen ergebenen Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ Aschoff, Pathologische Anatomie 1919. — ²⁾ Askanazy, Ergebn. d. allgemeinen Path. u. path. Anat. **13**, 2. — ³⁾ Axenfeld, Lehrbuch der Augenheilkunde 1915. — ⁴⁾ Bartel, Wien. klin. Wochenschr. 1908. — ⁵⁾ Berblinger, Virchows Archiv **219**, 1915. — ⁶⁾ Bittdorf, Beiträge z. Path. Anat. u. allg. Path. **35**, 1904. — ⁷⁾ Borrmann, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **40**, 1907. — ⁸⁾ Borst, Die Geschwülste des Rückenmarks in: Ergebnisse der allg. Path. u. path. Anat. **9**, 1. — ⁹⁾ Borst, Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1902. — ¹⁰⁾ Brätmwell, Die Krankheiten des Rückenmarks. Wien 1885. — ¹¹⁾ Bruns, Die Geschwülste des Nervensystems. Berlin 1908. — ¹²⁾ Dufour, Neurol. Centralbl. 1905. — ¹³⁾ Eliasberg, Jahrb. f. Kinderheilk. **84**, 1916. — ¹⁴⁾ Fischer, Zeitschr. f. Heilkunde **22**, 1901. — ¹⁵⁾ Flatau, Jacobsohn, Minor, Handbuch der path. Anatomie des Nervensystems. 1904. — ¹⁶⁾ Fränkel-Benda, Dtsch. med. Wochenschr. 1898. — ¹⁷⁾ Grund, Zeitschr. f. Nervenheilk. **31**. — ¹⁸⁾ Heilig, Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. **29**, 1911. — ¹⁹⁾ Heyde-Curschmann, zitiert nach Oppenheim, Lehrbuch der Nervenkrankheiten 1913. — ²⁰⁾ Hunziker, Zeitschr. f. Nervenheilk. **30**, 1906. — ²¹⁾ Klieneberger, Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. **28**, 1910. — ²²⁾ Landau, Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. 1910. — ²³⁾ Linek, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **33**, 1903. — ²⁴⁾ Lewandowsky, Handbuch der Neurologie. Berlin 1911. — ²⁵⁾ Lobeck, Inaug.-Diss. Leipzig 1901. — ²⁶⁾ Lubarsch, Ergebnisse der allg. Path. u. pathol. Anat. **1**, 2 und **2**. — ²⁷⁾ Mees, Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. **9**, 1912. — ²⁸⁾ Nonne, Zeitschr. f. Nervenheilk. **21**. — ²⁹⁾ Olivecrona, Virchows Archiv **217**, 1914. — ³⁰⁾ Oppenheim, Lehrbuch der Nervenkrankh. Berlin 1913. — ³¹⁾ Pels-Leusden, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **23**, 1898. — ³²⁾ Podmaniczky, Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. 1910. — ³³⁾ Rach, Zeitschr. f. Heilkunde **28**, Suppl. — ³⁴⁾ Ranke, Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. **3**, 1911. — ³⁵⁾ Redlich, Jahrb. f. Psych. u. Neurol. **26**, 1905. — ³⁶⁾ Ribbert, Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **21**, 1910. — ³⁷⁾ Ribbert, Dtsch. med. Wochenschr. 1919. — ³⁸⁾ Rindfleisch, Zeitschr. f. Nervenheilk. **26**, 1904. — ³⁹⁾ Rosenthal, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **23**, 1898. — ⁴⁰⁾ Roux et Paviot, Arch. de Neurologie

1898. — ⁴¹⁾ Sa xer, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **20**. — ⁴²⁾ Sa xer, Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **9**, 1898. — ⁴³⁾) Schlesinger, Die Syringomyelie. Leipzig-Wien 1902. — ⁴⁴⁾ Schlesinger, Beiträge z. Klinik d. Rückenmarks- u. Wirbeltumoren 1898. — ⁴⁵⁾ Schmaus-Sacki, Vorlesungen über path. Anatomie des Rückenmarks 1901. — ⁴⁶⁾ Schmincke, Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. 1915. — ⁴⁷⁾ Storch, Virchows Archiv **157**, 1899. — ⁴⁸⁾ Strassner, Zeitschr. f. Nervenheilk. **37**, 1909. — ⁴⁹⁾ Ströbe, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **18**, 1895. — ⁵⁰⁾ Strümpell, Arch. f. Psych. **29**, 1897. — ⁵¹⁾ Stumpf, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **51**, 1911. — ⁵²⁾ Westphal, Arch. f. Psych. **26**, 1894. — ⁵³⁾ Veszpremi, Virchows Archiv **213**, 1913.
