

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

Zur Kenntnis der primären Melanocytoblastome der Pia mater.

Von

Dr. Attilio Omodei-Zorini

Assistent am patholog. Institut der Universität Turin.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 12. Dezember 1923.)

Zu den Gewächsen, die hinsichtlich ihrer Deutung immer noch die größten Schwierigkeiten machen, gehören die meist destruierend wachsenden, melanotischen Farbstoff enthaltenden Neubildungen, die im allgemeinen immer noch unter dem sehr anfechtbaren Namen der „Melanotarkome“ zusammengefaßt werden. Selbst wenn man den Sarkombegriff sehr weit faßt und darunter nicht nur, wie es im allgemeinen üblich ist, Bindesubstanzgewächse — also ausschließlich mesenchymale — versteht, sondern, wie *Lubarsch* es tut, unter ihnen „Stützsubstanzgewächse (im weitesten Sinne) von mangelhafter Gewebs- und Zellreife“ begreift, also auch epitheliale (ekto- und entodermale), soweit sie von zu Stützgewebe differenzierten Zellen abstammen, dürfte die Bezeichnung für eine ganze Anzahl von Fällen nicht zutreffen. Das hat ja bereits *Ribbert* veranlaßt, den Namen „Chromatophorome“ vorzuschlagen, der aber auch noch zu bestimmt und einseitig deutbar ist, während der von *Lubarsch* empfohlene Ausdruck „Melanocytoblastome“ nach keiner Richtung hin das Urteil festlegt. Die Schwierigkeit der Gesamtbeurteilung liegt ja vor allem darin, daß wir trotz aller Mühen noch nicht einmal über die chemische Natur des Pigments vollständig unterrichtet sind. Haben doch gerade die neuesten (demnächst in diesem Archiv zur Veröffentlichung gelangenden) Untersuchungen aus *Lubarschs* Institut von *Brahn* gezeigt, daß die früher von *Salkowski* und ihm selbst gemachten Angaben über Schwefel- und Phosphorgehalt des Pigments nicht richtig sind, sondern auf den überaus schwer entfernbaren Beimischungen der Organteile beruhen. Gerade deswegen ist auch die Frage nicht sicher grundsätzlich zu entscheiden, ob die melanotischen Gewächse nur von bestimmten Zellen ausgehen können oder durch bestimmte Stoffwechselstörungen auch andere Zellen unter Umständen die Fähigkeit zur Bildung melanotischen Pigments erlangen können. Man muß daher nach wie vor die Frage rein erfahrungsgemäß beurteilen.

Im allgemeinen herrscht ja die Ansicht vor, daß die *Melanocytoblastome* sich nur dort entwickeln, wo schon normalerweise melanotisch pigmentierte Zellen vorhanden sind. Als häufigste ja einzige Ausgangspunkte kommen die Haut, sodann die Augen und in weitem Abstand die weiche Gehirn- und Rückenmarkshaut in Betracht. Alle anderen, als Ausgangspunkte angeführten Organe und Zellen, wie Leber, Speiseröhre, Gallenblase und -gänge, Knochenmark, Schilddrüse, begegnen mit Recht großem Zweifel. *Lubarsch* betont, daß man sehr vorsichtig sein müsse in der Beurteilung des Primärsitzes an einer sonst pigmentlosen Stelle, und er führt selbst eigene Erfahrungen an, in denen in Fällen, in denen zunächst der Primärsitz des melanotischen Gewächses nicht auffindbar war (oder an einer ungewöhnlichen Stelle (Leber, Nebennieren) zu sein schien, die genaue Untersuchung der Haut (Narben!) und Nachforschung nach der Vorgeschichte ergab, daß der Primärtumor früher operativ entfernt war (Haut, Auge). Etwas anders liegen die Dinge bei den übrigens auch recht seltenen Melanocytoblastomen des Mastdarms, wo der Ausgangspunkt die Haut des Afters ist. Eine Ausnahme bilden die Nebennieren, die ja überhaupt für die Bildung des melanotischen Pigments eine besondere Bedeutung besitzen. Hier liegen einige Erfahrungen vor (*Orth, Davidsohn*) — auch *Lubarsch* hat einen Fall beobachtet —, wo der Sektionsbefund kaum anders als im Sinne eines primären melanotischen Nebennierengewächses deutbar war — immerhin auch sehr seltene Fälle.

Ganz anders scheinen die Verhältnisse bei den Haustieren zu liegen, wo in der tierärztlichen Literatur wenigstens alle möglichen Organe als Sitz primärer Melanocytoblastome angeführt werden. So wird von primären „Melanosarkomen“ der Lymphknoten, Pleura, Milz, Leber, Lungen, Bauchspeicheldrüse, Schädel bei Pferden und Rindern berichtet. *Lubarsch* hat darauf hingewiesen, daß eine Erklärung hierfür dadurch gegeben werden könne, daß bei Pferden, Rindern und besonders Schafen recht häufig abnorme Verbreitungen melanotischer Pigmentierungen in bindegewebigen Überzügen der verschiedensten Organe, nicht selten schon beim Embryo, gefunden werden. Freilich hat er mich darauf aufmerksam gemacht, daß gerade bei der Tiergattung, bei der diese abnormen Pigmentierungen im Herzen, Aorta, Pia mater des Großhirns am häufigsten gefunden werden, bei Schafen (*Melanosis maculosa*), über melanotische Gewächse an diesen Stellen gar nichts bekannt ist, und ebenso auch in den Nebennieren von Pferden und Rindern, in denen die Kapsel sehr häufig melanotisches, nicht selten bis in die Rinde eindringendes Pigment mit typischen Chromatophoren enthält, über primäre Melanocytoblastome keine Mitteilungen vorliegen.

Ein beim Menschen sehr seltener Sitz der Melanocytoblastome findet sich im Zentralnervensystem und besonders in der cerebrospinalen Pia

mater. *Ribbert* nimmt vielleicht etwas zu rigoros die bisher beschriebenen Fälle nicht als hinlänglich bewiesenen primären Sitz an, doch verwirft er nicht von vornherein die Möglichkeit der Entwicklung von diesen Stellen. *Lubarsch* läßt als sicher bewiesen die von *Hirschberg*, *Störck* und *Sternberg* und als sehr wahrscheinlich auch von *Virchow* beschriebenen Fall gelten. Tatsächlich ist auch hier eine gewisse Skepsis berechtigt, wie z. B. der Fall von *Dobbertin* beweist, der zunächst durchaus den Eindruck machte, als handle es sich um ein primäres Melanocytoblastom der weichen Haut des verlängerten Marks, während die genauere Untersuchung ergab, daß eine Spätmetastase eines 10 Jahre vorher entfernten Augengewächses vorlag. Beim Studium der einschlägigen medizinischen Literatur habe ich im ganzen 20 Fälle gefunden, bei denen die Hüllen des Zentralnervensystems als Ausgangspunkt und Primärsitz in Betracht kommen. Davon sind die Fälle von *Haniel* und *Rothstein* (keine mikroskopische Untersuchung), von *Pol* (neben einem pigmentierten Hautnaevus melanotische Neubildungen innerer Organe und diffuse Melanose der Pia), von *Lua* (Pigmentnaevus der Haut, diffuse Melanose der Pia und melanotischer Knoten des Gehirns) sehr zweifelhaft. Der Fall von *Grahl*, wo überhaupt keine Gewächse, sondern nur multiple Melanosis vorlag, gehört sicherlich nicht hierher; sehr zweifelhaft ist auch der sehr kurz berichtete Fall von *Oberndorfer*, wo bei einem 8 monatigen Kind ein „Endotheliom“ mit Pigment gefunden wurde. Auch die Fälle von *Schoppe* und *Berblinger*, sowie der von *Rokitansky* und der von *Esser* sind nicht einwandfrei, wenn man der Forderung von *Lubarsch* beistimmt, daß nur solche Fälle als beweisend angesehen werden dürfen, in denen weder Haut noch Auge melanotische Neubildungen zeigen. *Berblingers* Fall muß deswegen sicher ausgeschieden werden; wenn bei *Schoppe* und *Lua* angegeben wird, daß die Hautnaevi keine blastomatösen Veränderungen zeigten, so ist das nach neueren Erfahrungen von *Lubarsch* kein sicherer Gegenbeweis gegen die Annahme, daß doch die Haut Ausgangspunkt war. Denn er hat 2 Fälle beobachtet von sehr mächtigen, teils melanotischen, teils weißen Metastasen der verschiedensten Organe, in denen die einige Zeit vor dem Tode entfernten, weil stärker gewachsenen Naevi sich histologisch in nichts von ruhenden Naevi unterschieden.

Es blieben demnach 12 sichere Fälle übrig: die Fälle von *Virchow* (1859), *Sternberg* (1902), *Störck* (1904), *Bock* (1905), *Hirschberg* und *Pick* (1906), *Minelli* (1906), *Thorel* (1907), *Boesch* (1912), *Lindborn* (1912), *Hesse* (1923), *Kiel* (1923) und *Matzdorff* (1923).

In der überwiegenden Anzahl der Fälle handelt es sich um gleichmäßig ausgebreitete, über Gehirnbasis und Rückenmark, besonders verlängertes Mark sich erstreckende Neubildungen; nur im Fall von *Störck* war auch das Aderhautgeflecht der 4. Kammer ergriffen, und es bestanden kleine

Knötchen in der Gehirnsubstanz. In den Fällen von *Hirschberg-Pick* und *Thorel* waren die Neubildungen auf die Rückenmarkshaut beschränkt, im Falle von *Boesch* auf die Gegend, in der normalerweise die stärkste melanotische Pigmentierung vorkommt, nämlich auf verlängertes Mark und Kleinhirn. Der Fall nimmt auch dadurch noch eine Sonderstellung ein, als es sich um ein scharf umschriebenes, hühnereigroßes Blastom handelte. Ebenfalls eine Sonderstellung nehmen die Fälle von *Bock* und *Lindborn* ein; denn hier saß die Neubildung nicht in der weichen, sondern in der harten Hirnhaut.

Hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung ist es zunächst sehr bemerkenswert, daß in den 12 sicheren Fällen, in denen sich genauere Angaben gefunden haben, das männliche Geschlecht ganz überwiegt: 10 Männer und nur 2 Frauen. Hinsichtlich des Alters ist zu bemerken, daß die Fälle sich in der Altersgrenze von 26 bis 67 Jahren bewegen und das Durchschnittsalter bei Männern 40,4, bei Frauen 44 Jahre beträgt. Etwas anders würde allerdings das Ergebnis sein, wenn man die 9 zweifelhaften oder sicher nicht primären Fälle mitrechnete, die von einigen Autoren anerkannt sind. Dann käme man zu einem Verhältnis von 13 Männern und 8 Frauen und das Durchschnittsalter wäre beim männlichen Geschlecht etwas geringer (36,8 Jahre) und würde beim weiblichen sehr stark sinken, nämlich auf 30 Jahre; aber nur dadurch, daß 3 zweifellos nicht hierhergehörige Fälle, nämlich die von *Oberndorfer*, *Berblinger* und *Rokitansky*, wo es sich um je ein 8 und 9 Monate altes und ein 14jähriges Mädchen handelte, mitgerechnet sind. Läßt man diese Fälle fort, so kommt man zu einem Durchschnitt von 46 Jahren, der also nicht wesentlich von dem oben angegebenen abweicht.

Auf die Fragen des geweblichen Baues und der Entstehungsweise gehe ich erst an der Hand meiner eigenen Befunde ein. Der mir von Herrn Geh.-Rat *Lubarsch* zur genauen Untersuchung übergebene Fall betrifft eine 46jährige Frau, die am 28. VII. 1923 im pathologischen Institut zur Sektion kam.

Klinische Notizen: 46jähr. Frau, verheiratet. Vater gestorben an Lungenerkrankung, Mutter und Brüder gesund. Der Mann soll luetisch sein. Weder Geburt noch Fehlgeburt. In der früheren Krankheitsgeschichte nichts Besonderes. Vor 6 Wochen bekam sie starke Kopfschmerzen, vorwiegend im Hinterkopf; sie wurde in Armen und Beinen schwach, fing an, schlecht zu gehen und taumelte wie betrunken. Öfter Erbrechen. Schwindelanfälle, Ohnmacht, aber ohne Krämpfe. Umflorter Blick. Bei Einlieferung in die Klinik klagt die Kranke über Kopfschmerzen, aus freien Stücken sprach sie nicht.

Zustand bei der Aufnahme am 23. VII.: Überreizte Druckempfindlichkeit des Kopfes, besonders am Hinterkopf. Pupillen gleichförmig, klein, reagieren schwach auf Licht und Konvergenz. Bei Prüfung der Netzhaut erscheint die Pupille gerötet und mit verwischten Grenzen. Sonst keine Veränderung der Bewegungsmuskulatur des Auges und der Augenlider. Gesichtsmuskeln schwach und schlaff. Kiefermuskulatur erscheint etwas paretisch. Nichts Pathologisches

bei der genauen Prüfung der Brust- und Bauchhöhle. Bauchdeckenreflexe vorhanden, Krampf in den Armen, Verminderung der Kraft. Reflexe stark gesteigert, Lagegefühl intakt. Leichte Adiadochokinese. Athetokinese und Dysmetrie beiderseits. Andeutung von Intentionszittern im letzten Stadium. Krämpfe in den Beinen mit Verminderung der Kraft und Steigerung der Patellarreflexe. Achilles-reflexe lebhaft. Oppenheim positiv, rechts mehr als links. Babinski negativ. Gang steif, doch nicht ausgesprochen paretisch, starkes Zittern in allen Gliedern, kein Romberg. Hautempfindlichkeit überall unverändert. Im Liquor viele Erythrocyten. Apyrexie. Verlauf rapid. Gestorben 28. VII. 1923. 5 Tage nach der Einlieferung.

Bulbäre Symptome am Ende.

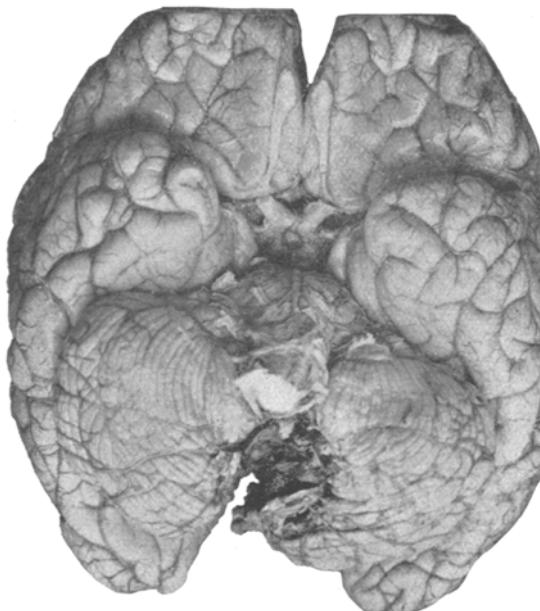
Klinische Diagnose:
Tumor cerebri.

Obduktionsbefund [7 Stunden nach dem Tod Nr. 809, Obduzent Dr. Bork¹⁾]: Frau sehr abgemagert. Muskulatur schwach entwickelt und atrophisch. Nichts Besonderes bei der Untersuchung des Schädelinneren. Dura mater gespannt, hell und durchscheinend. Gehirnwindingen ebenmäßig. An der Grundfläche des Kleinhirns, zwischen diesem und dem verlängerten Mark in der Verbindung mit dem unteren Wurm sieht man eine zwischen den beiden Kleinhirnhälften gelagerte schwarze flache Wucherung, die von der weichen Hirnhaut überzogen ist.

Abb. 1.

Die Arachnoidea geht wie eine Brücke vom normalen Gewebe des Kleinhirns über die Neubildung, während die Pia mater sich senkt und eine richtige Kapsel bildet, die der Geschwulst anhaftet und die Blutgefäße enthält. Die Leptomeningen sind wenig durchscheinend und verdickt. Die äußere Form der Geschwulst ist eiförmig im Längsdurchmesser von 3,2 cm und Querdurchmesser von 2,8 cm. Die Pia mater zu Seiten der Geschwulst über den Tonsillen beiderseits, besonders aber rechts zeigt schwarze Streifen, die jedoch mit der Entfernung von der Geschwulst aufhören. Bei genauerer Prüfung ergibt sich, daß der Tumor ganz umschrieben und von allen Seiten mit einer Bindegewebekapsel umgeben ist, mit vielen Gefäßen. Die Masse ist annähernd sphärisch, fast wie ein kleiner Apfel von etwa 3 cm Durchmesser. Sie hat sich zwischen den Hälften des Kleinhirns eine Nische ausgehölt und sich den Windungen des Gehirns angepaßt. (Abb. 1.) Vorn ist sie abgegrenzt durch das Velum medullare posterius und durch den Plexus chorioideus des 4. Ventrikels, der sie von diesem selber

1) Herrn Dr. Bork, der mir freundlichst Krankheitsgeschichte und makroskopische Diagnose überließ, den Ausdruck meines besten Dankes.



trennt. Ein Teilchen der Insula und des Nodus des Wurmes preßt sich gegen das Dach der 4. Kammer und bildet mit dem Velum post. ein Ganzes; andererseits dringt ein kleiner Keil von Gehirnsubstanz in die Wucherungsmasse auf der Mittellinie ein, indem er einen Einschnitt bildet, ohne jedoch eine fortlaufende Verbindung herzustellen, da er ja stets von der Pia mater gesondert ist. Der 4. Ventrikel ist auf einen virtuellen Hohlraum zusammengeschrumpft, der Boden ist abgeplattet. *Oben* auf der Mittellinie grenzt der Tumor an die Pyramide und den Tuber vermis, die dicht zusammen- und ineinandergedrückt sind. Seitwärts wird er begrenzt von der mittleren Oberfläche der Lobuli semilunares inferiores, von dem Biventer und den beiderseitigen Tonsillen. Von *hinten* und von der Seite ist er begrenzt von den Lobuli semilunares inferiores und in der Mitte ist er frei und entspricht der Incisura cerebelli posterior. *Unten* grenzt der Tumor an das verlängerte und Halsmark und an die Dura mater, die die Fossa cranica posterior bekleidet. Auf der Schnittfläche zeigt der Knoten eine starke Schwarzfärbung im mittleren Teil und graubraune an den Randteilen. Das Gewebe ist locker, im Zentrum weicher als am Rande und fast so weich wie die benachbarte Gehirnsubstanz. Viele Gefäße dringen durch die Pia mater in die Masse ein, die weiche Hirnhaut haftet stark am Tumorgewebe. Die zentralen Kerne des Kleinhirns sind sehr zusammengepreßt und verkleinert. Die Farbe des Kleinhirns ist subnormal, leicht gefärbt in der Berührungszone mit der Kapsel der Wucherung. Die Seitenkammern sind erweitert. Die Leptomeningen der Basis, speziell der des Chiasma und längs der Incisura Sylvii, sind tatsächlich nicht pigmentiert. Die weiße und graue Substanz des semiovalen Zentrums ist hyperämisch. Nichts Pathologisches zeigt die Prüfung des Rückenmarks und seiner Hüllen. Die gesamte *anatomische Diagnose* lautet demnach: Kleinapfelgroßes Melanocytoblastom der Pia mater des Unterwurms des Kleinhirns mit Einwachsen über den Kleinhirnhälften. Hydrocephalus internus. Stauungsblutüberfüllung des Gehirns. Allgemeine starke Abmagerung. Braune Atrophie des Herzens. Stauungsblutüberfüllung der Lungen, Leber, Nieren. Stauungsatrophie der Milz (11 : 6,5 : 3 cm, 90 g Gewicht). Stauungskatarrh der Lufttröhre und Bronchien. Stauungsblutungen des Magens, Stauungsblutüberfüllung des Darms. Atrophie der Leber (1200 g Gewicht) und der Eierstöcke. Alte vernarbte und verkreidete Tuberkulose der linken Lungenspitze mit kleinen Bronchiektasen. Verwachsungen der Lungenspitzenpleura. Flächenhafte pleuritische Verwachsungen der linken Lunge. Para- und perimetritische Verwachsungen.

Die genaue Prüfung der Haut, Augen, Schleimhäute ließ das Vorhandensein eines melanotischen Gewächses an diesen Stellen pigmentierten Naevus völlig ausscheiden. Die makroskopische Diagnose ergab mithin das Vorhandensein eines *Melanocytoblastoms der Pia mater des unteren Wurms des Kleinhirns mit Einwachsen in beide Kleinhirnhälften*.

Die *mikroskopische* Untersuchung hatte folgendes Ergebnis: Zur mikroskopischen Untersuchung wurden mehrere Stücke aus der Wucherung aus der weichen Haut des Kleinhirns entnommen, wo sich punktförmige Pigmentflecke zeigten, sowie aus Teilen des Kleinhirns, die durch die Tumormasse gepreßt erschienen, und schließlich auch aus verschiedenen Zonen des Großhirns. Die Haut und alle Organe der Brust- und Bauchhöhle wurden auch histologisch untersucht. Neben frischen Zupfpräparaten wurden Gefrierschnitte zur Untersuchung auf Fett und Eisen gemacht. Andere Stücke wurden nach Paraffineinbettung mit Hämalaun-Eosin, van Gieson, Mallory, Bielschowsky, mit Weigerts Elastifärbung und nach der Ciacco-Methode gefärbt. Der Tumor zeigt an vielen Stellen das Bild eines Spindelzellensarkoms. (Abb. 2.) Die Randteile zeigen allgemein eine ausgesprochene Bündelstruktur, während die mittleren Teile schon

einem starken Zerfall, verfallen sind. Bei schwacher Vergrößerung lassen sich schon in den peripheren Teilen zwei Schichten feststellen: eine oberflächliche, die eng mit der Pia mater verbunden und wenig pigmentiert ist, und eine zweite tiefere und stärker pigmentierte. Die erste sehr hämorrhagische Schicht hat einen mehr alveolären Bau, enthält deswegen Nester von meist polygonalen, gelegentlich auch rundlichen protoplasmareichen Zellen, die dicht aneinander liegen und nur durch eine Art Kittsubstanz miteinander verbunden sind, wie Epithelzellen. Das Bindegewebe ist spärlich. Die Wucherungselemente dringen auch durch die Bündel der Lamina propria der Pia mater, indem sie sich langsam einschieben durch die Fasern, welche zerrissen und gekrümmmt erscheinen.

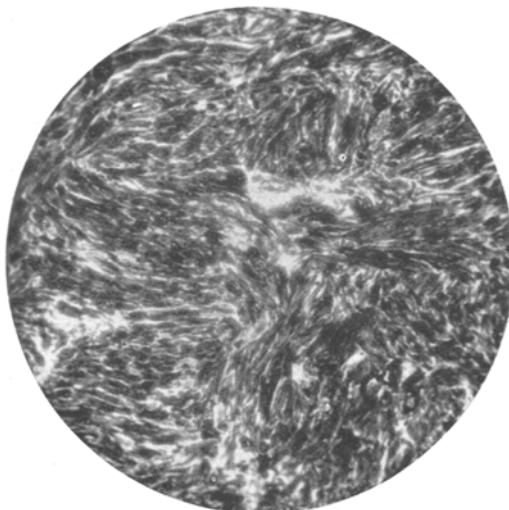
Je mehr man sich der zweiten Schicht nähert, um so mehr gelangt man auf bündelförmig angeordnete pigmentierte Spindelzellen, während die Alveolarstruktur verschwindet. Die Zellen ordnen sich zu Bündeln, die ineinander

übergreifen nach verschiedenen Richtungen und dem Auge des Beobachters in Längs-, Schräg- und Querschnitt bemerkbar sind. Die Pigmentierung ändert sich je nach dem Orte: bald ist sie sehr stark und gibt dem Gewebe eine braunschwarze oder gelbbraune Farbe, bald ist sie spärlicher und nur auf einzelnen Gruppen von Zellen beschränkt, welche sich wie schwarze Punkte abzeichnen. Die Gefäße sind zahlreich; um sie sind die Zellen oft kranzförmig angeordnet.

Bei stärkerer Vergrößerung lässt die Pia mater außen ein glattes einschichtiges Epithel erkennen, unter dem sich eine Reihe von Bindegewebefasern findet, bald da, bald dort von kleinen Rundzellen

Abb. 2. Spindelzellsarkomartige, stark pigmentierte Abschnitte.

durchsetzt. Die zahlreichen Blutgefäße haben im allgemeinen eine hyaline Wandung. Einige Adern enthalten hyaline Thromben. Zwischen den Bindegewebsbündeln der Lamina propria sieht man Erythrocyten außerhalb von Gefäßen infolge einer diffusen Blutung aus Haargefäßen. Daneben Schollen von gelbbraunem Pigment, welches die Eisenreaktion gibt (Hämosiderin), und einige wenige Spindel- oder verzweigte Zellen, reich an schwarzem Pigment, welches die Eisenreaktion nicht gibt (Melanin). Die neoplastischen Elemente sind in Nester angeordnet, die zunächst an das Bild von Epithelpern der Cancroide erinnern. Sie sind manchmal wie Inseln im Blut versenkt. Die Zellen der Nester haben eine konzentrische Anordnung. (Fig. 3.) Die Zellen an den Rändern sind reich an Pigment, sie erscheinen wie Herde von Neubildungen, in denen die äußerste Schicht pigmentiert ist und langsam sich vollkommen in Zellen umwandelt. Die Nester ermangeln der endothelialen Hülle, wie es manchmal bei den Hautnaevi, vor kommt. Im Blute sieht man auch ein Netz von verzweigten Pigmentzellen, die einerseits mit den neugebildeten Zapfen, andererseits mit der Pia mater in Verbindung



steht, selbst wenn diese sich in Wucherung befindet. Die Zellen dieser Nester haben eine Größe von $8-10 \mu$ Durchmesser, runde oder ovale Form und sind unklar protoplasmatisch abgegrenzt. Das Plasma ist spärlich, granuliert und verstreut, so daß es den Eindruck einer Grundmasse mit vielen Kernen erweckt. Es ist wenig pigmentiert. Der Kern ist sichtbar, oval oder rund, mit einer deutlichen Grenzhaut und wenigen Chromatinkörnchen und einem dicken basophilen Kernkörperchen. Man sieht keine Mitose, aber einige Figuren von Nachbarkernen wie in der letzten Phase der direkten Teilung. Im Blut sind besondere Zellformen bemerkbar, die bedeutende Ausmaße haben ($16-25 \mu$) von starker schwarzer Farbe. Der Kern ist pyknotisch und kann zwei- und dreilappig sein. Sie herrschen besonders rings um die Gefäßwand vor und sind oft im Gefäß selbst enthalten. Diese Zellen geben zum Teil die Eisenreaktion, zum Teil nicht (die letzteren sind wahrscheinlich degenerierte Formen). Je weiter man sich von der Pia mater entfernt, desto reicher wird das Gewebe an pigmentierten Zellen. Die Elemente sind spindelförmig und haben scharfe Grenzen. (Fig. 4.) Die Gefäße sind auch dort sehr häufig (man sieht in jedem Gesichtsfeld bei geringer Vergrößerung 8-10 Gefäße), sie haben verschiedenen Umfang und eine sehr dünne ungleiche Wand; diese ist manchmal zerrissen durch das Eindringen der Gewächszellen, die sich rings um die Gefäße verdichten. Manchmal lösen sich diese Zellenbündel von einem Punkte der Gefäßwand, so daß sie Strähnenform annehmen. Es bestätigt sich in meinem Fall die vorwiegend perivaskuläre Anordnung der Elemente, wie es fast übereinstimmend in den ähnlichen Fällen der Literatur festgestellt worden ist, mit Ausnahme der Beschreibung *Sternbergs*. Ich habe schon oben gesagt, daß die Neubildungsbestandteile manchmal in die Gefäße eindringen, besonders durch die zarten Wände der Venen. Dann finden wir im Gefäßraum neben den Erythrocyten sehr verschiedene Zellformen, meist nicht pigmentierte, mit

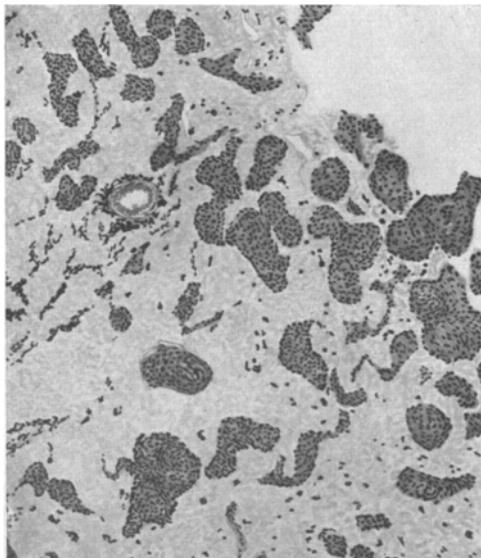


Abb. 3. Strangförmig und perivaskulär angeordnete Zellnester.

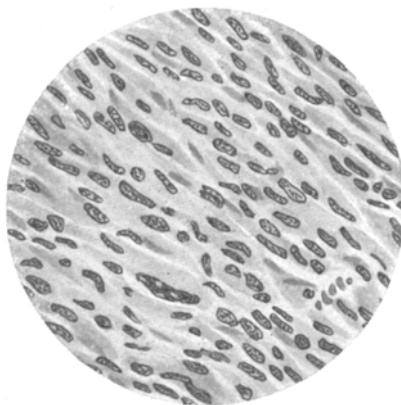


Abb. 4.

viel Protoplasma und einem oder mehreren Kernen. Man sieht in diesen Zellen atypische Formen von Mitose.

Ein bindegewebiges Stroma fehlt fast vollständig. Weder mit Färbung nach van Gieson, noch Mallory, noch Bielschowsky ist ein nennenswertes Stroma von Binde- oder Reticulumgewebe zu erkennen. Nur rings um die Gefäße ist strichweise Bindegewebe zu entdecken, von dem kurze Verzweigungen ausgehen.

Im mittleren Teil der Geschwulst herrschen, wie schon oben gesagt, Zerfallserscheinungen vor. Einzelne Gruppen von Zellen, an ihrer Gestalt noch erkennbar, bleiben an den Wänden der Gefäße hängen, während der zurückbleibende Teil des Gewebes nur noch aus Klumpen und Fetzen von Melanin besteht. Auch hier sind diffuse Blutungen vorhanden. Es finden sich nur leichte Spuren von Lipoidablagerung in den neugebildeten Zellen. Um den Zellentyp genau zu studieren, habe ich Zupfpräparate zu Hilfe genommen. Sie geben die besten Bilder, weil die Zellen keine Verstümmelung durch den Mikrotom schnitt erleiden. Der Polymorphismus ist auffallend; man kann folgende Typen unterscheiden:

1. *Runde oder vieleckige Zellen* ($6-10 \mu$), mehr oder minder pigmentiert, mit großem hellem Kern, wenig Protoplasma und von noch unentwickeltem Charakter. (Abb. 5.)

2. *Spindelzellen*, bei weitem zahlreicher als die anderen, pigmentiert, manchmal auch nicht. Die nicht pigmentierten Formen sind im allgemeinen größer als die pigmentierten (sie haben mit Ausläufern eine Länge von $100-150 \mu$ und eine größte Breite von $15-25$ und der Kern hat $8-20 \mu$). Sie haben einen feinen, dünnen, länglichen Protoplasmakörper, an den Enden

Abb. 5. Runde, vielgestaltige und spindlig stark pigmentierte Zellen der Gewächse.

zugespitzt. Der mittlere Teil des Körpers ist angeschwollen und enthält den Kern. Von diesem Teil gehen zwei Ausläufer in entgegengesetzter Richtung aus. Der Kern kommt rund, oval und stäbchenförmig vor, mit einem dicken Nucleolus und wenig Chromatin. Der Kern hat ein spitzes Ende wie der der Fibroblasten. Manchmal finden sich auch zwei Kerne. Das Pigment beginnt in der perinucleären Zone und verbreitet sich langsam überall hin. So entsteht eine gut pigmentierte Spindelzelle, deren Protoplasma völlig von feinsten runden schwarzen Pigmentkörnchen erfüllt ist. Endlich gibt es noch einen Spindelzellentyp, der sehr stark pigmentiert ist, das Pigment überdeckt auch den Kern. Diese Zellen haben geringere Ausmaße ($40-100 \mu$ Länge, $9-20 \mu$ Breite) und eine relativ stumpfe Form; sie nähern sich stark den zerfallenden Formen. Es finden sich auch noch Formen von Spindelzellen in Kommaform mit abgestumpfter Spitze, einige auch spitz. Der Kern ist verlagert nach dem äußersten Ende des Rumpfes. Die Spindelzellen sind zu Gruppen von 4-5 vereint und schichtenweise übereinander gelagert, meistens begleitet von kleinen Gefäßen.

3. *Verzweigte Zellen* sind nicht sehr zahlreich und finden sich häufiger in den weniger pigmentierten Teilen. Größe und Pigmentgehalt ist verschieden.



Die Fortsätze sind nicht immer deutlich, aber können immerhin das 6—7fache des Zellkörpers erreichen. Ihre Zahl schwankt zwischen 3 und 6. Das Pigment kann die Ausläufer völlig ausfüllen; der Kern liegt in der Mitte und kommt auch doppelt vor. (Abb. 6.)

4. *Zerfallende und zerfallene Zellen* sind häufig in der zentralen Zone, haben runde oder ovale Form und sind völlig braun oder schwarz. Von diesen entstehen Klumpen und Schollen von Pigment. Zum Studium des Pigments habe ich wieder Zupfpräparate benutzt. Das Pigment liegt intra- und extracellulär und erscheint in Form von ganz kleinen staubartigen Körnchen oder kleinen Kügelchen, die, vereinigt, relativ große Massen von der Größe eines roten Blutkörperchens bilden können. Das Pigment gibt keine Fettreaktion (Neutralfett, Fettsäure und Lipoide), auch keine Eisenreaktion. Es ändert sich auch nicht durch konzentrierte Säuren (Salzsäure, Schwefelsäure) und durch Alkalien (NaOH), aber es wird vernichtet und aufgelöst von Wasserstoffperoxyd.

Läßt man dies 2—3 Tage einwirken und behandelt die Präparate ständig mit Salpetersäure, so erfolgt völlige Entfärbung und es lassen sich dann mit großer Bestimmtheit die Einzelheiten der Spindelzelle erkennen. Das Pigment gibt also die spezifische Reaktion der Melanine (Hueck).

Die histologische Untersuchung der Pia mater in Verbindung mit den pigmentierten Flecken zeigt, schon mit bloßem Auge erkennbar, das Vorhandensein zahlreicher Chromatophoren im Bindegewebe und um die Gefäße herum.

Das Kleinhirn zeigt im angrenzenden Teil das Bild äußerster Atrophie. Die Körnerschicht ist stark beeinträchtigt und bietet den Anblick eines löcherigen Gewebes, in dessen Löchern sich viele Erythrocyten und einzelne nervöse und Gliazellen zeigen. Diese letzteren besitzen oft an einzelnen Punkten einen großen, hellen Kern und bilden kleine Anhäufungen rings um die Purkinje-Zellen, wie wenn sie in phagocytärer Tätigkeit wären (Neuronophagie). Die Purkinje-Zellen sind stark verkleinert mit einem pyknotischen Kern und einem Dendriten, selbst mit der Cajal-Methode schwer zu erkennen. In der granulierten Schicht starke Hyperämie und starke Blutungen. Die Gefäße, die zwischen die kleinen Gehirnfurchen eindringen in Verbindung mit der Pia mater, sind erweitert und blutgefüllt und haben eine verdickte Wand. Außer der Adventitia dieser Gefäße finden sich kleine Rundzellen, Leukozyten und viele Erythrocyten.

Vergleichen wir nun die anatomischen Befunde mit den klinischen Erscheinungen, so muß man ein gewisses Mißverhältnis feststellen, insfern die Erscheinungen nicht sehr ausgeprägt waren und keine genaue Lokalisation gestatteten. Stauungspapille, die doch im allgemeinen bei

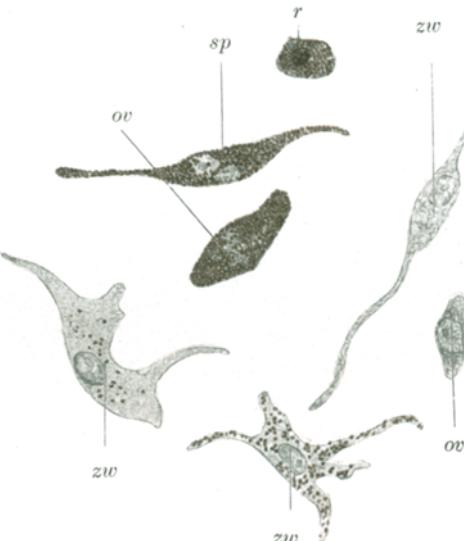


Abb. 6. Große ovale (ov), runde (r), spindlige (sp) und verästelte Zellen (zw) mit melanotischem Pigment.

Kleinhirntumoren sofort und in hohem Grade sich bemerkbar macht, war nicht vorhanden. Die cerebelläre Ataxie, die anfangs bemerkt wurde, ging langsam zurück und machte einem steifen Gange Platz ohne charakteristische Merkmale. Dies ist besonders merkwürdig, wenn man daran denkt, daß die Ataxie stark entwickelt ist in den Tumoren des Kleinhirnwurms. Es ist kein cerebellärer Schwindelanfall festgestellt worden und kaum eine Adiadachokinese. Nur die Verminderung der Muskelkraft (cerebelläre Hyptonie) machte sich in vielen Muskeln bemerkbar und gehört dem typischen Bilde der Gewächse des Kleinhirns an. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Drucksymptome des verlängerten Rückenmarks in den letzten Tagen sich vordrängten und überhandnahmen, daher auch die gesteigerten Reflexe, Krämpfe und der steife Gang. Man kann daher den Fall als in klinischer Hinsicht etwas atypisch bezeichnen.

In anatomischer Hinsicht ist es sicher, daß es sich um ein primäres Melanocytoblastom der Pia mater des Kleinhirns gehandelt hat, primär, weil jeder andere Ausgangspunkt mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte, und weil in der Haut und im Auge, überhaupt in jedem anderen Organ, auch solchen, die als Ausgangspunkt melanotischer Gewächse höchstens ausnahmsweise in Betracht kämen, jede Gewächsbildung fehlte, und ferner auch weil das Gewächsgewebe enge anatomische und Entwicklungsgeschichtliche Verbindungen zu dem eigentlichen Gewebe der weichen Hirnhaut zeigt.

Auch die übrigen Beziehungen zur weichen Hirnhaut sind so klar — vor allem auch das Auftreten von völligen Chromatophorennetzen, wie in der normalen Hirn- und Rückenmarkshaut —, daß an dem Ausgangspunkt nicht gezweifelt werden kann; bemerkenswert ist noch, daß die Ausbreitung weniger gleichmäßig und mehr in Form eines einzigen deutlichen Knotens erfolgte. Ein ähnlicher Charakter wurde bisher nur in dem Falle *Bösch* beobachtet. In dieser Hinsicht liegt also der Fall so eindeutig wie möglich; Schwierigkeiten entstehen aber sofort, sobald man versucht, die Neubildung in das gewöhnliche Schema der einzelnen Gewächsformen einzureihen. Denn auch dieses Gewächs zeigt eine große Mannigfaltigkeit der Bilder: an vielen Stellen ist freilich das typische Bild eines Spindelzellensarkoms vorhanden, und wollte man nur danach das Gewächs benennen, so würde die Bezeichnung „melanotisches Spindelzellensarkom“ anstandslos gewählt werden müssen. Auch kommt es hier sicherlich nicht, wie bei manchen der melanotischen Gewächse der Haut in Frage, daß die Spindelzellen etwa nur in engen Spalten liegende, lang ausgezogene Epithelien seien, denn sie liegen zum Teil in recht lockeren Bindegewebe. An zahlreichen anderen Stellen ist aber nicht nur die Form der Zellen eine durchaus abweichende — viereckige, rundliche, geschwänzte, selbst platte und zylindrische —,

sondern auch die Anordnung eine nicht dem Stützgewebe, sondern dem epithelialen entsprechende, daß vielmehr der Eindruck einer epithelialen Neubildung entsteht. Es ist nur eine Verlegenheitsausflucht, wenn man solchen Beobachtungen dadurch Rechnung zu tragen sucht, daß man von einem „Alveolarsarkom“ oder „Endotheliom“ spricht.

Dazu könnte man im vorliegenden Falle um so mehr geneigt sein, als sich tatsächlich auch Bilder finden, die stark an die sog. Psammome der harten und weichen Hirnhaut erinnern durch die perivasculäre Lage und zwiebelschalenartige Anordnung der Zellen. Aber damit ist an sich sehr wenig gewonnen; denn es ist ja klar, daß es sich um eine Neubildung handelt, die von Zellen der weichen Hirnhaut gebildet ist. Wichtiger ist vielmehr die Feststellung der Vielgestaltigkeit in Form und Anordnung der Zellen, weil auch darin die Eigenschaften hervortreten, die den Melanocyten überall zukommen und die die von *Ribbert* vertretene einheitliche Auffassung aller melanotischen Gewächse so wahrscheinlich machen. Ausdrücklich soll hervorgehoben werden, daß auch die spindelzellige Natur vieler der Zellen des Gewächses noch keineswegs die Berechtigung gibt, die Neubildung als eine sarkomatöse, d. h. stützgewebliche zu bezeichnen, da die Vielgestaltigkeit der Form geradezu eine besondere Eigenschaft der Melanocyten ist und *Lubarsch* hervorhebt, daß gerade das ektodermale Blastem des Zentralnervensystems am stärksten die Neigung zur Bildung in Gestalt völlig verschiedener Zellen zeigt — zylinderepithelialer Ependymzellen, rundlicher und verzweigter, vielgestaltiger, sternförmiger Gliazellen und vielgestaltiger Ganglienzellen. Deswegen ist selbst bei diesem Gewächs durchaus nicht ausgeschlossen, daß es sich um ein ektodermales und nicht mesenchymales gehandelt hat. Natürlich kann man das bei unserer Unkenntnis oder wenigstens Unsicherheit über die chemischen, zur Bildung melanotischen Farbstoffs führender Vorgänge nicht mit völliger Sicherheit behaupten, da man theoretisch vielleicht auch anderen Zellen als ektodermalen die Fähigkeit zur Bildung melanotischen Pigments zusprechen mag. Aber sichergestellt ist doch bisher nur die epitheliale Entstehung dieses Pigments (*Meierowsky, Schwalbe, Weidenreich*). So empfiehlt es sich denn, die wenig ein Urteil vorwegnehmende Bezeichnung *Lubarschs* „Melanocytoblastom“ für das vorliegende Gewächs zu gebrauchen.

Bemerkenswert ist auch in diesem Fall wie in den meisten übrigen, daß im Gegensatz zu den melanotischen Gewächsen der Haut und des Auges eine geringe Neigung zum destruierenden Wachstum und zur Metastasenbildung besteht. Zwar sind auch in unserem Fall Anzeichen des überstürzten Wachstums (Blutungen, Nekrosen, Lipoidspeicherungen) und des destruierenden Wachstums (Eindringen in Blutgefäßwände) vorhanden, aber selbst örtliche Metastasenbildung fehlt. Worauf diese geringe Neigung der pialen Melanocytoblastome zur Metastasen-

bildung beruht, darüber möchte ich nicht einmal eine Annahme aufstellen, sondern nur auf diese Tatsache hinweisen.

Zum Schluß möchte ich mir erlauben, Herrn Geheimrat *Lubarsch* für seine weitgehende Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Berblinger*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **219**. 1915. — ²⁾ *Boit*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **1**. — ³⁾ *Borst*, Geschwulstlehre, 1. Auflage. — ⁴⁾ *Borst*, in Aschoffs Lehrb., 4. Auflage. 1919. — ⁵⁾ *Bösch*, Zentralbl. f. inn. Med. **37**. 1912. — ⁶⁾ *Broniatowsky*, Über das Pigment der Pia mater im Bereich der Medulla oblongata. Inaug.-Diss., Zürich 1911. — ⁷⁾ *Casper*, Lubarschs Ergebnisse **3** (2). 1906. — ⁸⁾ *Dobbertin*, zit. bei Lubarsch. — ⁹⁾ *Esser*, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. 1907, Nr. 32. — ¹⁰⁾ *Grahl*, Beiträge z. pathol. Anat. u. z. allgem. Pathol. **39**. 1906. — ¹¹⁾ *Haniel* und *Rothstein*, Transact. of the Chicago pathol. soc. **7**, Nr. 9. 1909. — ¹²⁾ *Hesse*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allgem. Pathol. **71**. 1923. — ¹³⁾ *Hirschberg-Pick*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **186**. 1906. — ¹⁴⁾ *Hueck*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allgem. Pathol. **54**. — ¹⁵⁾ *Katsunada*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allgem. Pathol. **32**. 1902. — ¹⁶⁾ *Kaufmann*, Spez. pathol. Anatomie 1922. — ¹⁷⁾ *Kiel*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **33**, Nr. 15. 1923. — ¹⁸⁾ *Lindborn*, Hygiae Medic. Manadiskr. **74**. 1912. — ¹⁹⁾ *Lua*, Referat in Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1914, Nr. 25. — ²⁰⁾ *Lunghetti*, Trattato di anat.-patholog. di Pio Foa Turin 1912. — ²¹⁾ *Lubarsch*, Med. Klinik 1920, Nr. 8. — ²²⁾ *Minelli*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **183** (I). — ²³⁾ *Oberndorfer*, Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 18. — ²⁴⁾ *Orth*, Berlin. med. Wochenschr. 1906. — ²⁵⁾ *Pol*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allgem. Pathol. 1905 (VII), Suppl. — ²⁶⁾ *Ribbert*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allgem. Pathol. **21**. 1897. — ²⁷⁾ *Rokitansky*, Allg. Wien. med. Zeitschr. **15**. 1861. — ²⁸⁾ *Schopper*, Frankf. Zeitschr. **13**. 1913. — ²⁹⁾ *Thorel*, Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 15. — ³⁰⁾ *Störck*, Wien. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 7. — ²¹⁾ *Virchows* Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **16**. 1859.