

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Genf.)

## Über Endotheliomatose in den Blutgefäßen des stark verdickten Schädels ohne Hirnhautgeschwulst.

Von

M. Askanazy und G. Will, Genf.

Mit 8 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 24. Dezember 1936.)

Auf dem Gebiet der Duraendotheliome hat sich in den letzten Jahrzehnten manches geändert, selbst der Name. Die von *Oberling* dafür vorgeschlagene Bezeichnung „Meningoblastome“ nahm auf die Entstehung der Hirnhäute als Seitenstück zu den *Schwannschen* Scheiden Bezug, sie wurde von *Cushing* in Meningiom umgewandelt und hat sich vielfach eingebürgert. Der Sondername empfiehlt sich wegen der Sonderstellung, der Eigenart der Hirnhautgeschwulst, des umstrittenen nach französischen Forschern ektodermalen Ursprungs der Meningen und der Beteiligung anderer Gewebelemente am Aufbau des Gewächses. Seine Häufigkeit bis zu den nicht seltenen zufälligen Sektionsbefunden, der Bildungen verschiedenster Größe, seine wechselnde gewebliche Zusammensetzung je nach der Masse der eigentlichen Endothelzellen, der mehr oder minder reichlichen kollagenen Grundsubstanz, der Zahl der Gefäße, Kalkkörper und selbst von Knochen (s. unten) sind uns lange bekannt. Aus jüngerer Zeit stammt das Studium ihrer ätiologischen Beziehung zu Verletzungen bzw. mechanischen Schädigungen des Kopfes. Vorausgehende Traumen sahen *Spiller*, *Cushing*, *Penfield* u. a. *Berger* fand sogar das verletzende Stück Eisendraht im Endotheliom nach 28 Jahren wieder. Nicht gar alt ist ferner die Betrachtung der Endotheliome in ihrer Stellung zu anderen Erkrankungen des Nervensystems, von den naheliegenden Rückwirkungen auf die Nachbarorgane der Geschwülste abgesehen. Wir machten darauf aufmerksam, daß manche Endotheliome, namentlich wenn sie in der Mehrzahl auftreten, eine Teilerscheinung oder ein Äquivalent der multiplen Neurofibromatose darstellen, die im übrigen daneben in versteckten Exemplaren im Körper vorhanden sein und der Hirnrinde selbst das Gefüge der Fibrose verleihen kann. Dazu kommt die Tatsache, daß die Durageschwülste gelegentlich in die Hirnsubstanz hineinwachsen können, sie ersetzend, sie zerstörend, wodurch die Frage ihrer Malignität aufgeworfen wird. Die Lösung dieser Frage wird bei intrakraniellen Neubildungen dadurch erschwert, daß diese ganz allgemein keine Neigung zur Bildung von Fernmetastasen besitzen. Aber in unserer Beobachtung von 1914 haben wir in dem Fall multipler cerebrospinaler Endotheliome eines

40jährigen Mannes Geschwulstthrombose im Sinus longitudinalis, das Einwachsen ins Großhirn, in die Neurohypophyse und ins linke Ganglion Gasseri betont und die Malignität der Neubildung ausgesprochen. Die Erörterung über gut- und bösartige Formen oder Stadien der Duraendotheliome ist ebenfalls Gegenstand neuer Forschung. Sie galten lange als Muster einer gutartigen Neubildung nicht nur wegen ihres „typischen“ Baues — ähnliche Bildungen miniature zeigen sich oftmals bei chronischen Meningitiden, z. B. bei der Meningitis cervicalis hypertrophica — sondern auch wegen ihres ungemein langsamen Verlaufs. In unserem eben erwähnten Falle von malignem Endothelioma multiplex hatten die ersten klinischen Erscheinungen von 23 Jahren eingesetzt, im Falle von *Fränkel* und *Hunt* hatte die Taubheit vor 24 Jahren begonnen. Im obengenannten traumatischen Falle erlag der Kranke nach 28 Jahren der Neubildung, die aber vielleicht erst in späterer Zeit nach dem Unfall zu wuchern begann. In einem eigenen seziierten Fall von Rückenmarks-Endotheliom ging die Kranke 12 Jahre nach dem Beginn der klinischen Erscheinungen zugrunde, so daß ich die Wahrscheinlichkeitsdiagnose schon vor der Sektion stellte. Falls sich, wie in unserem Hirnfalle (1914) die Geschwulst als maligne herausstellt, wird man oft eher eine gutartige und bösartige Phase trennen müssen (etwa wie bei Hypernephromen) als eine gutartige und bösartige Form. Auch unter den von *Sydney A. Bernstein* (unter *Erdheim*) beschriebenen Beobachtungen maligner Duraendotheliome haben die klinischen Hirnerscheinungen 5 Jahre (Fall 4) bzw. 8 Jahre (Fall 3) vor dem Ende begonnen. Ferner ist die Seltenheit der Zellatypien und Mitosen im Geschwulstgewebe hervorzuheben. Diese Frage der Malignität der Duratumoren ist in den letzten Jahren besonders an der Hand der bedeutsamen Schädelverdickungen wieder aufgenommen worden, deren klinische (*Cushing* u. a.) und pathologisch-anatomische Tragweite immer mehr Aufmerksamkeit erregte. Wie wir hier sehen werden, können sie den Sinn eines ganzen Falles klinisch nahelegen und anatomisch enthüllen. Daß eine Verquickung zwischen Knochenneubildung und Endotheliom in seinen Spielarten bestehen kann, geht, wie oben angedeutet, schon aus den im Inneren des Schädels auftretenden Osteo-Endotheliomen und Osteopsammomen hervor, deren Vorkommen z. B. auf der Sichel uns längst bekannt ist (vgl. unseren einschlägigen Befund in der Arbeit von *Funkenstein*) (Abb. 1). Diese Feststellungen sind von uns und wenigen anderen auch später erhoben und bieten wegen der Eigenschaft der Dura als inneres Schädelperiost nichts Besonderes. Es war das Vorspiel zu den mit Endotheliomen vergesellschafteten gewaltigen Knochenverdickungen an Schädel und Gesichtsskelet, die in verschiedenen Ländern vielfach unabhängig voneinander beobachtet und unter verschiedenen Namen beschrieben wurden. Wir haben sie (1914) ebenso wie *Pfemister* (1923) und *Sydney Bernstein* (1933) als Osteophyten bezeichnet, andere als Hyperostosen, wenn die Knochenmasse einheitlich umgebaut und verdickt

erschien, noch andere in Anlehnung an die Tumorähnlichkeit des Schädelbildes als Ex-Enostosen oder Osteome. Die französischen Autoren gingen von einer anderen Linie aus, seit *Brissaud* und *Lereboullet* (1903) eine besondere Hyperostose am Schädel und Gesicht zunächst bei Kindern beschrieben, deren Gebundensein an eine Hälfte sie zur Benennung des Krankheitsvorgangs als Hemicraniose veranlaßte, wofür *Leri* und *Layani* (1925) Hemi-facio-craniose setzten. Da die Knochenerkrankung schon im

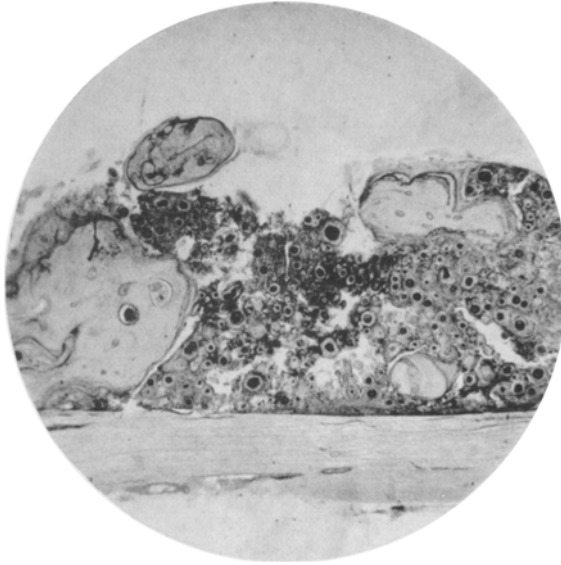


Abb. 1. Osteopsammom der Sichel.

frühen Kindesalter (2 Monate, 3 Jahre) zutage trat, wurde sie als angeboren betrachtet. Aber im 2. Falle von *Brissaud* und *Lereboullet* wurden, als der Patient 31 Jahre alt wurde, die Erscheinungen eines Hirntumors beobachtet, der bei der Sektion in mehreren Knoten erschien und als „sarcomes angiolothiques“ bezeichnet wurde, die zum Teil als sekundär gedeutet wurden. Weitere Veröffentlichungen stellten die Beziehungen zum Duraendotheliom fest, aber es fanden sich Fälle, in denen klinisch keine Symptome der Hirngeschwulst zu erkennen waren. Diese Möglichkeit wird sich aus unserer folgenden Beobachtung leichter verstehen lassen. Einen anatomisch genau untersuchten Fall von Hemicraniose teilen *Brouwer*, *Bielschowsky* und *Hammer* mit, der einen 73jährigen Mann betraf, bei dem die Knochenauswüchse am Schädel und Gesicht schon 17 Jahre von dem Tode augenärztlich festgestellt waren und nach den Angaben der Angehörigen sogar von frühester Kindheit vorhanden waren, später aber noch gewachsen sind. Die klinische Diagnose hat auf *Leontiasis ossea* gelautet. Man fand im Knochen «pas de cellules de caractère

néoplasique ou d'autres éléments étrangers à la structure de l'os normal». Dagegen fielen in den verdickten Hirnhäuten derselben Seite reiskorngroße Körperchen auf, in denen cholesterinhaltige Zellen und Kalkkörper lagen, so daß die Verfasser von kleinen lipoxanthomatösen Knoten sprachen die, an Meningiome erinnernd, «des ébauches néoplasiques» darstellten. Zugleich wurde eine Hypoplasie der gleichseitigen Hemisphäre festgestellt, neben einigen arteriosklerotischen Erweichungsherden. Von den Verfassern wird Hirnhypoplasie und Exostosenbildung einerseits als gleichgeordnete, angeborene Veränderung hingestellt, andererseits nicht jede Beziehung zwischen der Hemicraniose und den „Pia-Tumoren“ geleugnet. Bei Würdigung dieser Mitteilungen über Hemicraniose darf nicht übersehen werden, daß man Knochenwucherungen bei Dura-endotheliomen seit *Virchow* kennt, und ferner, daß man seit der erstmaligen Beschreibung *Spillers* (1899) das Vorhandensein der Geschwulstzellen in den erkrankten Knochen schon öfters festgestellt hat. *Cushing* hat auch dieser Frage der intrakraniellen Geschwülste große Beachtung geschenkt und die Schädelveränderung und den Geschwulsteinbruch in den Knochen in 25% seiner Meningiome beobachtet. *Sydney Bernstein* hat das Eindringen und die Verteilung der Geschwulstherde sowie den Bau des osteoplastischen Erzeugnisses besonders gründlich verfolgt. Da es gewucherte Knochenzonen ohne Geschwulstelemente gibt, nimmt er eine gewisse Fernwirkung der Geschwulstinseln für eine geringe Entfernung an. Nun sind aber Fälle (*Spiller*, *Sternberg*, *Ashhurst*) bekannt, in denen die Duraendotheliome mit Knochenverdickungen ohne jede Geschwulstzeileinlagerung verbunden waren. Darum wurde angenommen, daß die Hyperostose als primär anzusehen sei, die ihrerseits zur Pachymeningitis und endlich zum Endotheliom führen solle (*Sternberg*). So lagen die Verhältnisse, als wir (1935) folgenden Fall zur Untersuchung bekamen.

Die 69jährige Frau war früher immer gesund, trank gerne. Seit 2 Monaten äußerte sich Kurzatmigkeit, ihre Füße schollen stark an. Da sie 3 Tage vor ihrem Tode, plötzlich gelähmt, sich nicht aus dem Bett erheben konnte, beförderte man sie ins Kantonspital. Der nur 3tägige dortige Aufenthalt gestattete nur eine unvollkommene Untersuchung. Man fand sie kachektisch, halb benommen, mit deutlicher Facialislähmung und mit linksseitiger Hemiplegie. Pupillen unverändert, Sehnenreflexe links lebhafter als rechts, links Babinski positiv. Linksseitiger Exophthalmus, links intraokulärer Druck stärker als rechts. Keine Stauungspapille, keine Opticusatrophie. Allgemeine Ödeme der Hautdecken. Blutdruck 115/60. Harn ohne Besonderheiten. Weder Dyspnoe noch Cyanose. Die klinische Diagnose lautete: Ictus (Hirnblutung). Linksseitiger Exophthalmus. Beiderseitiger Pleuraerguß.

Aus dem Sektionsbericht heben wir das Wesentliche hervor. Neben Ödem und Purpura der unteren Körperhälfte bestand ein Ödem der linken Orbitalgegend. Aber die Schwellung dieser Gegend beruhte im wesentlichen auf einer mächtigen Knochenverdickung, die sich am besten vom Schädelinnern überblicken ließ. Der größte Teil des Schädels mit gut erhaltener Stirnnaht war noch symmetrisch, rechts am Stirnbein 5—6 mm dick. Aber man merkte sogleich die starke Verdickung und Eburnisation des linken Stirnbeins. An der Innenfläche des Schädels, auch an der Basis in ihrer

rechten Vorderhälfte mehrfach Impressiones digitatae und einige vertiefte *Pacchioni-*sche Grübchen. Alle venösen Sinus frei. Die Dura leicht gespannt, ein wenig feucht, aber ganz frei von Geschwulstbildung, sowohl an der äußeren wie inneren Oberfläche. Sie läßt sich überall ziemlich leicht vom Schädel ablösen. Das 1120 g schwere Gehirn und seine weichen Häute ödematös. Die Arterien an der Basis ohne Sklerose. Die Flüssigkeit in den nicht erweiterten Hirnkammern klar, nicht vermehrt. Die Hirnsubstanz blaß und ödematös. Ependym glatt, Plexus ohne Abweichungen. Linksseitig am Kopf des Nucleus caudatus zwei kleine Erweichungsherde. Sonst keine Herde, auch keine Blutung. Nach der Herausnahme des Gehirns trat die im

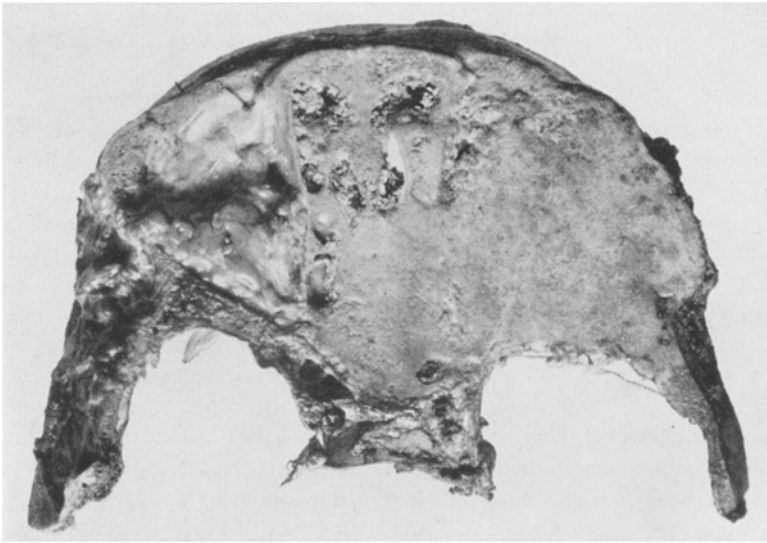


Abb. 2. Horizontaler Schädelquerschnitt in der oberen Orbitalhöhe. Linksseitige über die Mittellinie hinausragende Knochenneubildung (von unten betrachtet).

wesentlichen linksseitige Verdickung in der vorderen Schädelgrube ganz zutage, die sich ohne Grenze in dem oberen Teil des Gesichtsskelets (links) fortsetzte. Betroffen sind zunächst linke Stirnhälfte nebst anstoßender Keilbeingegend, andererseits die Gegend der linken Orbita. An der Grenze vom linken Stirn- und Schläfenbein beginnt die Knochenverdickung und läßt sich gut mit der freien rechten Schädelbasishälfte vergleichen. Die zunächst normale, scharf in äußere Tafel, Diploe und innere Tafel getrennte, 2—3 mm dicke Schläfenschuppe geht ziemlich plötzlich gesichtswärts in die frontale gleichmäßige Knochenverdickung über, wo man ein äußeres, das alte Knochniveau um 10—11 mm überragendes Osteophyt und ein nach innen vorspringendes Osteophyt unterscheidet, aber auf dem Säge-schnitt ist die Abgrenzung der alten Diploe nicht mehr möglich. Innen wölbt sich links in der vorderen Schädelgrube ein wulstiges Knochenrelief vor, das das Orbitaldach überlagert und von hier ohne Grenze das Keilbein ergriffen hat, seine Firste in einen konvex abgerundeten Knochenkegel von 6,5 cm Länge und 5 (lateral, Basis) bis 3 cm (medial, Spitze) Breite verwandelnd. Hier tritt der linke Opticus in seinen Kanal ein. Am Türkensattel ist der Knochen schon größtenteils frei. Bemerkenswert ist ein etwa 1 cm tiefer angelegter Schädelquerschnitt (Abb. 2). Eine fast elfenbeinharte Knochenmasse zeigt die Ausdehnung von 7,4 cm (in der Quer-richtung) und 4—5,5 cm in der Sagittalrichtung. Diese Masse hat links die Orbita

weithin verlegt, deren Fettgewebe man rechts gut erkennt. Auch der vordere und untere Abschnitt der linken Nasenhöhle ist knöchern zugemauert und hier überschreitet die Knochenneubildung noch die Mittellinie, indem sie über den Vomer hinaus noch in die rechte Nasenhöhle hineinragt. Die neue Knochensubstanz ist überall kompakt, nur an einigen Flecken sind etwas rosige, ganz fein poröse Gebiete eingestreut. Von den Organen der Brust- und Bauchhöhle ist zu erwähnen, daß in beiden Pleurahöhlen neben geringen Verwachsungen 300 bzw. 400 ccm klarer hellgelber Erguß vorhanden war, wenig auch in der Bauchhöhle, daß die allgemeine Atrophie sich in den Gewichten von Herz 200 g, Leber 800 g, Milz 60 g, Nebennieren 10 g aussprach. Der Herzmuskel bot einige weiße Narben. Die Aorta war frei von entzündlich narbigen Veränderungen, aber die Leber zeigte das Bild des *Hepar lobatum*, auch in den Nieren narbige Vertiefungen; übriges Skelet ohne Besonderheiten.

Das in die Augen springende Ereignis dieser Sektion war die vornehmlich linksseitige starke Knochenwucherung am Schädelgrund und am anstoßenden Gesichtsskelet.

Die linksseitige Hyperostose „Hemifaciocraniose“, die allerdings im Nasenbereich auf die rechte Seite übergriff, sowie unsere eigenen früheren Beobachtungen von Schädelwucherungen, über Schädelwärts wachsende Duraendotheliome, endlich die oben angeführten etwas verschiedenartigen Fälle aus mehreren Ländern diesseits und jenseits des Ozeans ließen uns natürlich zuerst an ein Meningiom denken. Ein solches kann nach den Berichten im Schrifttum der Knochenwucherung vorausgehen oder nachfolgen, wenigstens im klinischen Bilde. Aber nirgends war eine Geschwulst der Hirnhäute zu entdecken, nicht einmal jene geringen Knötchenbildungen, von denen *Brower*, *Bielschowsky* und *Hammer* Mitteilung machten. Seit *Cushing* wird unter den Meningiomen die massiv kugelige und die plattenförmig wachsende Form unterschieden, die *Bernstein (Erdheim)* als knotige und rasenförmige bezeichnet. Wir fanden, daß man schon in Beginn der Bildungen eine solche Wachstumsneigung bemerken kann. Die plaquieförmige Geschwulst kann schmal sein, aber in unserem Falle lag die glatte, unverdickte, leicht ablösbare Dura unmittelbar auf der knöchernen Schädelwand, auf der nichts von weichem Belag zu sehen oder zu fühlen war.

Mußte man also doch an andere Knochenkrankheiten, etwa an eine ungewöhnliche Form von Schädel-syphilis (vgl. die gelappte Leber), an Leontiasis, an Ostitis deformans, an Knochentumoren im engeren Sinne denken, obwohl das anatomische Bild dieses sklerotischen Knochenmassivs allein am Schädel nicht gerade mit den meisten dieser Diagnosen übereinstimmte? Konnte das Mikroskop uns weiterbringen? Es hielt mehr als es versprach.

Am anschaulichsten sind die Schnitte von der Grenze, wo der normale Schädelknochen von 5 mm Breite in ziemlich scharfen Absatz in die bald bis zur dreifachen verdickten Knochenmasse übergeht. Man sieht auf der Innentafel, die bald eine wellige Grenzlinie im Schnitt darstellt, neugebildetes sklerotisches Knochengewebe mit einigen *Haversschen* Kanälchen und daneben noch ältere Teile mit Achatzeichnung in der Oberflächenschicht. Hier und da dringt ein perforierender Kanal

von raupenförmigem Aussehen in sie ein. In der Diploe ist zunächst noch in weiten Maschenräumen blutbildendes Mark mit wenig beigemischten Fettzellen vorhanden, ihre Blutgefäße enthalten fast alle noch Blut. Aber daneben fallen schon in diesem Grenzgebiet Markräume auf, die lockeres Faserwerk enthalten; ganz selten ist es ein Kanal mit ein paar Osteoklasten, der die Innentafel eröffnet. Bald sind es nun aber die mit Fasermark ausgestatteten Markräume (Abb. 3), die in dem gesamten umgebauten und mächtig verdickten Knochen das Bild beherrschen. Sie sind mit lockerem fibrillärem, selten dichterem Bindegewebe erfüllt und von Arterien, Venen und Capillaren durchzogen, unter denen die meisten Venen durch ihrem Gehalt an

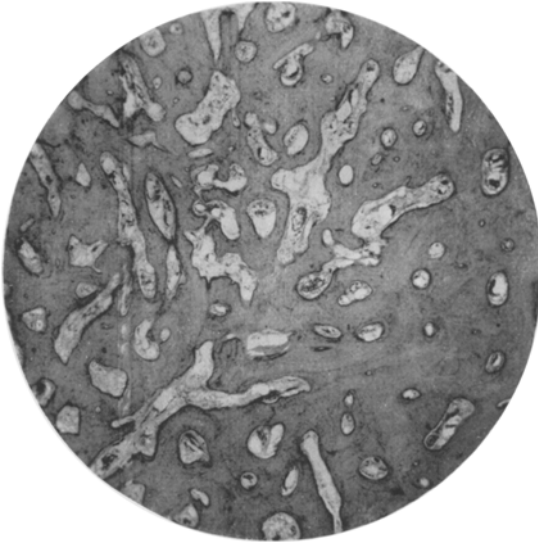


Abb. 3. Lupenbild des Knochenmassivs mit den Fasermark enthaltenden Räumen. In den venösen Gefäßen Tumorgewebe.

*Geschwulstzellen* auffallen. Schon bei Lupenvergrößerung fällt die Füllung der Venen und venösen Capillaren mit Massen von kernreichen Zellsäulen oder Zellnetzen auf. Sie sind an den Orten, wo an der Innenfläche des Schädels noch eine dünne Dura-schicht haften geblieben ist, schon in den kleinen Duravenen zu sehen und durchziehen weithin das Gefäßsystem bis in das periostale Osteophyt, ja noch etwas über dieses hinaus ins Periost und die quergestreifte Muskulatur. Daß es sich um erweiterte Venen handelt, geht aus ihrer fast überall deutlich umgrenzten Wand hervor, die aus einer schmalen in van Gieson rot gefärbten Bindegewebshülle und dem

recht gut hervortretenden Endothelbelag besteht. Ferner aus der regelmäßigen Anordnung und Gestalt dieser venösen manchmal gestreckt verlaufenden oder buchtigen Kanäle, die neben den niemals Geschwulstzellhaltigen, oft zusammengefallenen Arterien gelegen sind. Auch gelingt es an mehreren Stellen noch Blut-elemente neben den Geschwulstzellen oder in den Maschen ihrer Netze innerhalb der Kanäle nachzuweisen. Endlich sieht man die Übergänge dieser von Tumor durchwachsenen Venen in noch leere, aber ebenfalls ausgedehnte Venenstücke. Daneben finden sich in dem Knochenmassiv noch vielfach *Haverssche* Kanälchen mit typischer blauer Knochenscheide, die gerade für das durchziehende tumorfreie Gefäß Platz haben oder durch pathologische Knochenneubildung hie und da ganz zugemauert erscheinen. Gerade in ihrem Bereiche zeigt sich die schöne Anordnung der konzentrischen Knochenlamellen um die *Haversschen* Kanäle, während sonst das neugebildete Fasermark in den Bau des kompakten Knochens durch Eröffnung der Lamellensysteme etwas Unordnung gebracht hat und dem kompakten Knochen eine Art von Spongiosierung verleiht. Es sind auch manchmal breitere Bindegewebsstraßen meistens vom Periost her eingegraben, so an der Grenze des äußeren und des inneren Drittels des Knochenmassivs, wo ein runder Strang einen größeren Arterien-zweig, Nerven, Venen enthält und auch hier treffen wir in den Venen die Geschwulstzellen oft wieder. Die Lagerung der Geschwulstelemente in der Lichtung ist

verschieden; sie füllen manchmal fast das ganze Lumen aus, manchmal sind sie an die Wand rinnenförmig angepreßt oder ringförmig aufgelagert. Manchmal liegen sie mitten im Venenkanal oder ihn brückenförmig durchquerend; meistens bilden sie aber Netze (Abb. 4), zellige Gespinnste, die von der Gefäßwand aus das Lumen durchsetzen. Die Fußpunkte der Netze stützen sich auf die Intima, die meistens noch mit einzelnen Tumorzellen oder einer breiteren Tumorschicht bekleidet ist und von hier ziehen Bälkchen oder Fäden durch die Lichtung, die aus gestreckten Zellen oder nur aus Protoplasmafäden bestehen, in van Gieson gelb erscheinen, im Gegensatz zu den roten kollagenen Fibrillen im Fasermark. Die Form der Tumorzellen ist gewöhnlich platt, ein zartes, in Eosin nur wenig gerötetes Protoplasma schließt bläschenförmige Kerne von etwas verschiedener Größe und Chromatinmenge ein. Im Querschnittsbild erscheinen die Zellen schmalspindlig, ihr Protoplasma ist nur selten etwas dichter, mehr glänzend. Die Maschenräume der Zellnetze sind wechselnden

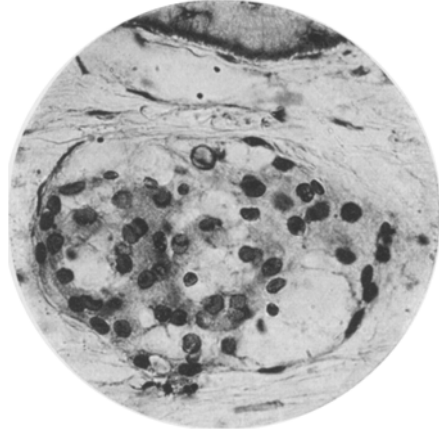


Abb. 4. Geschwulstzellennetz in einer Vene, oben ein Kern mit großer Vakuole.

Umfangs, zuweilen größere, kugelige Blasen. Bemerkenswert sind noch zwei Dinge. Ein beträchtlicher Teil der Geschwulstzellen zeigt *Vakuolen im Kern* (Abb. 4, 5), die klein beginnen, oft in der Einzahl, selten in der Mehrzahl vorhanden sind. Die Vakuole wird dann größer, so daß nur eine schmale periphere Schicht von Chromatin oder nur noch die Kernmembran die Vakuole umschließt. Die zweite Besonderheit ist, daß die Tumorzellen in den Strängen sich zuweilen *blumenknospenartig* oder *schalenförmig* gruppieren. Am häufigsten geschieht das, wenn in ihnen eine glänzende hyaline Kugel aufgetreten ist (Abb. 6), die sich mit Eosin leuchtend rot, selten rotviolett in, van Gieson gelb oder orange färbt. Nur selten sehen wir die Kugel fuchsinrot, wie überhaupt rote Fibrillen nur selten in den Geschwulstzylindern sichtbar waren und man dann manchmal Zweifel empfand, ob diese nicht noch Anschnitten von der daneben oder darüber liegenden Gefäßwand entsprachen. In dem faserigen Bindegewebe, das

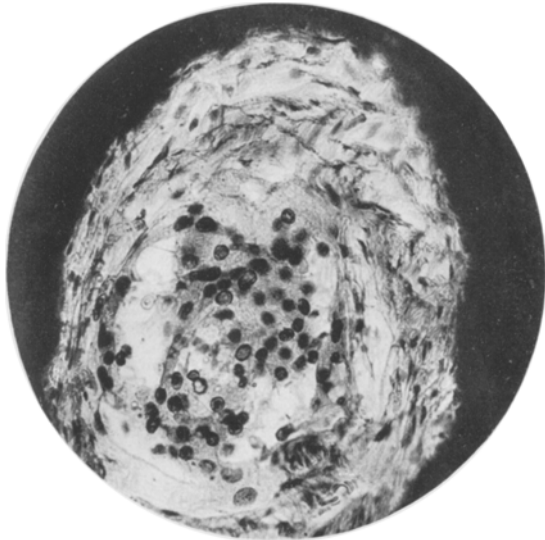


Abb. 5. Kernvakuolen in den Geschwulstzellen.



die Gefäße umhüllt, fanden sich gelegentlich Blutungen oder Fibrinniederschläge. Die Fasermarkräume besitzen verschiedene Weite, sie haben alles andere Mark ersetzt, gehen zum Teil sicher aus *Haversschen Kanälen* hervor, da sie hie und da streckenweise mit der zarten blauen Grenzscheide umgeben sind. Im übrigen sind in diesem Knochenmassiv die Markräume meist von zackiger oder buchtiger Knochenlinie umgrenzt. Ab- und Anbau spielen sich weiter ab, aber der Anbau überträgt, wie denn auch Osteoklasten kaum zu Gesicht kommen. An der Innenwand dieser Markräume unterscheidet man vielfach einen ganz schmalen rosigen, leuchtenden Knochensaum, der einer noch diffus lebhaft blaugefärbten Knochenlage aufgelagert ist oder auf einer noch feinkrümeligen Verkalkungszone

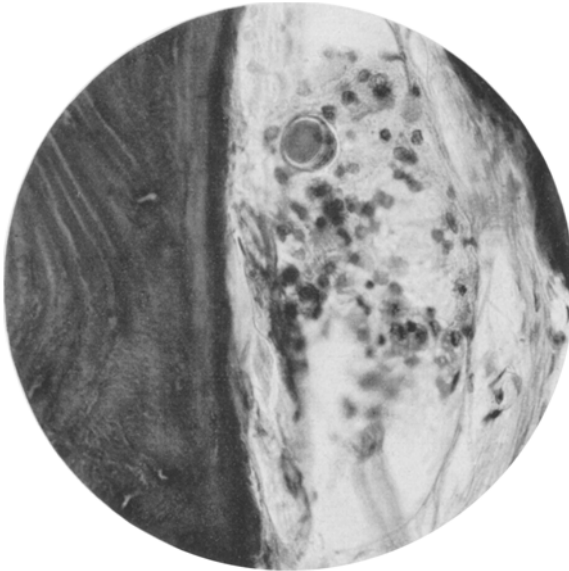


Abb. 6. Hyaline Kugel, von Geschwulstzellen im Gefäß schalenförmig umgeben (van Gieson-Färbung).

aufliegt, um dann in den ausgereiften Knochen überzugehen. Aber auch im Knochenmassiv sind kleine Territorien noch blau gefärbt. Wir müssen ferner erwähnen, daß sich an mehreren Teilen *nekrotische* Knochenabschnitte vorfinden, die von neugebildeten Knochen ummauert sind. Andererseits sind Bilder von Onkose (*v. Recklinghausen*) anzutreffen. Bis zum doppelten und stärker erweiterte zackige Knochenhöhlen in der Grundsubstanz nähern sich einander und fließen manchmal zusammen. Die Knochenzellen in ihnen können fehlen oder sind als dürftige Reste an die Wand gepreßt. Wenn auch der ganze Querschnitt des hyperostotischen Knochens in seinem Bau einheitlich geworden ist, so ließ sich an der Außenfläche des Schädels doch noch gut das periostale Osteophyt erkennen, das mit buckligen Vorsprüngen oder abgerundeten Leisten bis ins Muskelgewebe vorgedrungen ist (Abb. 7). In den äußeren Maschenräumen des Osteophyts sind Gruppen quer-gestreifter Muskelfasern ganz eingeschlossen. Nahe diesem Bereich zeigen die Muskelfasern mehrfach atrophische Kernwucherung. Die Knochensubstanz des periostalen Osteophyten besitzt in den Außenchichten eine schöne parallele, lamelläre in dunkel blauen Linien angeordnete achatahnliche Zeichnung. Sieben bis zu zehn blaue Bänder folgen in horizontaler Richtung übereinander. Dann können sich auf einen solchen Buckel noch weitere kleine Buckel aufbauen. Überall läuft hier die mikroskopische Geschwulstthrombose in den Gefäßen fort und ihre letzten Ausläufer

erkennt man noch in der quergestreiften Muskulatur (Abb. 8). Es liegt also eine mit üppiger Knochenneubildung einhergehende intravasculäre Geschwulstentwicklung vor.

Mehrere Fragen erheben sich: Welcher Natur ist diese Geschwulstbildung? Welches ist das Verhältnis dieses Falles zu den übrigen Beobachtungen des Schrifttums? Die anscheinend primäre Bildung einer intravasculären Geschwulstbildung aus verborgenen Primärknoten ist zu beachten. Endlich, wie erklärt sich die Osteoplastik?

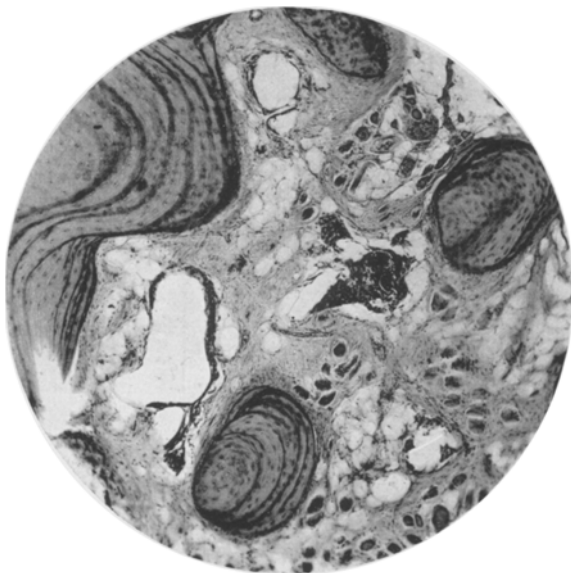


Abb. 7. Periostales Osteophyt bis zur Muskulatur vorgedrungen. Lamelläre Achatzeichnung.

Welcher Natur ist die Geschwulstbildung, die einen Teil des Stirn- und Gesichtsschädels durchsetzt? Daß es sich um eine an Ort und Stelle im Knochen selbst entstandenes Gewächs handelt, kann man ausschließen, da sich die Tumorzellen nur *in* dem venösen Gefäßsystem fortentwickelt haben und keine ursprünglichen Beziehungen zu den Zellen der Gefäßwand unterhalten. Die Geschwulstthrombose kann kein Ausdruck einer Fernmetastase sein, da sich im Körper nirgends eine weitere Neubildung nachweisen ließ. Auch der Gedanke, daß ein den Knochen durchwachsendes Carcinom der linken Highmorshöhle vorliegt, läßt sich nicht aufrecht erhalten, da in ihr kein Krebs gefunden wurde, diese Geschwulst, die gewöhnlich bei ihrer Ausbreitung im Nachbarskelet osteoklastisch auftritt und gern die Richtung nach der mittleren Schädelgrube einschlägt, während die Wucherung hier in der vorderen Schädelgrube entwickelt ist. Vor allem spricht aber die Zellart der Geschwulst gegen ein Plattenepithelcarcinom. Die Zellnatur des Gewächses ist es nun auch, die die Stellung der Diagnose gestattet. Wie aus der obigen Zusammenfassung des histologischen Befundes hervorgeht, ist die Neubildung durch die

abgeplattete Zellform (im Durchschnitt spindelartig), durch das zarte meistens schwach eosinophile, ziemlich reichliche Protoplasma, durch die Neigung zur Bildung von netzförmigen Zellhaufen, durch die Häufigkeit der Vakuolenbildung in den Kernen und durch die mehrfach sichtbarer Gruppierung der Zellen in Blumenknospen- oder Schalenform mit oder ohne hyaline Kugel in ihrer Mitte ausgezeichnet. Alle diese Eigenschaften sind den Duraendotheliomen bzw. Meningiomen eigen. Die platte Form der Endotheliomzellen, die ja mit zur Schaffung dieses Namens



Abb. 8. Geschwulstzellen ziehen in die quergestreifte Muskulatur.

(*Golgi*) beigetragen hat, wird heute weniger häufig betont, weil man es fast verlernt hat, Abstrichpräparate zu machen und man die Gestalt der Zellplättchen niemals so bequem sieht wie im frischen Präparat. Aber sie bleibt ein Kennzeichen der Mehrzahl der Meningiome, wie es besonders *E. Neumann* (1872) mit weitem Ausblick als einer der ersten hervorhob. Das Protoplasma der Meningiomzellen ist zart und dünn, schwach acidophil, kann wie auch in obigem Falle in einigen

Tumorgegenden etwas dichter und dann chromophiler werden. Ebenso kann man die Neigung zur Bildung netzförmiger Ausbreitung und zur Knospenbildung in den Zellkomplexen als häufige Erscheinungen der Meningiome betrachten. Daß die Zellnetze innerhalb der Gefäße des Schädeltumors reichlicher von Flüssigkeitsspalten in oder zwischen den Zellen durchbrochen waren, läßt sich durch ihre Entwicklung im Flüssigkeitsstrom verstehen, zumal die Arachnoidalzotten mit dem Flüssigkeitsaustausch von Natur her besonders betraut sind. In dem gleichen Sinn wird sich vielleicht die Neigung zur Bildung von Vakuolen im Kern der Meningiomzellen erklären. Die Neigung zur Vakuolisierung in diesen Geschwülsten ist merkwürdig wenig bekannt. Wir finden nur bei *Masson* die Bemerkung, daß der Kern kompakt oder vacuolär ist. Uns ist diese Eigenschaft als ein häufiges Vorkommnis im Endotheliom seit langen Jahren aufgefallen und Gegenstand von (unveröffentlichten) Untersuchungen gewesen. Wir fanden in den Vakuolen weder Glykogen noch Fett und mußten uns mit der Annahme einer chromophoben Flüssigkeit zufrieden geben. Aber wir legen

Gewicht darauf, daß auch die Tumorzellen unseres Falles die allmählich anwachenden Vakuolen auffallend reichlich in ihrem Kern einschlossen. Zu den cytologischen Übereinstimmungen kommt, daß Hyperostosen und Knocheninvasion der Tumorzellen bei Meningiomen nun schon oft (von uns selbst viermal mit der Veröffentlichung von 1914) gesehen wurden. Daher müssen wir unsere Beobachtung als *diffuse Endotheliomatose in den Gefäßen des Schädelknochens ohne Duraendotheliom* ansehen.

Grundsätzlich neu ist für die Meningiomklasse die ausschließliche Entwicklung innerhalb der Blutgefäße und das Fehlen des Meningioms der Hirnhäute.

Wir haben in der Einleitung schon erwähnt, daß das Eindringen des Tumors in die Blutbahn von uns und anderen schon beschrieben ist, es sich im vorliegenden Falle also nur um eine ungewöhnliche Potenzierung dieser Erscheinung handelt. Sie bezeugt besonders die Aggressivität, die Bösartigkeit, die ein Duraendotheliom erreichen kann. Was nun den Mangel des eigentlichen Duratumors angeht, so muß zuerst an die oben schon gestreifte Tatsache erinnert werden, daß man unter den Meningiomen knoten- und plattenförmige Formen unterscheidet und daß die letzte im Mengenverhältnis zu der intraossalen Neubildung zurücktreten kann. Bei uns muß eben der Einbruch in die Blutgefäße des Knochens so früh erfolgt sein, daß es an der Stammquelle der Dura zu keiner makroskopisch erkennbaren Geschwulstbildung gekommen ist. In seiner grundlegenden Abhandlung über unsere Geschwülste hat *M. B. Schmidt* betont, daß sie von den *Pacchionischen* Granulationen ausgehen, und daß die Endothelkeime in verschiedenen Höhen der harten Hirnhaut in das neoplastische Wachstum eintreten können, was auch wir aus eigenen Beobachtungen mit vielen anderen bestätigen können. Um in den Schädel einzuwachsen zu können, müssen sie die Außenfläche der Dura erreichen oder bevorzugen. Wenn man bedenkt, daß die Arachnoidalzotten sich so oft im Schädel Gruben aushöhlen, so ist es begreiflich, daß die in Proliferation geratenen Bekleidungszellen dieser Granulationen schnell in die Gefäßkanäle des Schädels zu dringen vermögen. Die daraus zu folgender Tatsache „Endotheliomatose des Schädels ohne Meningiom“ steht ja nicht ohne Analogie da. Wenn wir uns hier nur an die eigene Erfahrung halten dürfen, so führen wir die älteren Königsberger Arbeiten an, die als Seitenstücke für ein ähnliches Vorkommen in anderen Organen dienen können. So hat auf unsere Veranlassung *M. Elisberg* (1899) „über disseminierte Miliarcarcinose besonders der Lunge ohne makroskopisch erkennbaren primären Tumor“ berichtet, wobei die histologisch genaue Durchmusterung der Lunge den Ausgangspunkt in einem kleinen Bronchialkrebs ans Licht zog. Zuvor hatte *A. Piek* (1891) auf unsere Anregung eine Beobachtung eines „Falles fieberhafter disseminierter Miliarcarcinose“ mitgeteilt, in dem die makroskopische und mikroskopische Durchsuchung des Körpers es als wahrscheinlich erscheinen ließ, daß die ausgedehnte im Körper verbreitete Carcinose der Lymphgefäße von einem winzigen

Krebsherd der Harnblase ausgegangen ist. Wir müssen hier auf die Erwähnung spärlicher ähnlicher Fälle aus dem Schrifttum verzichten, zumal der größte Teil der älteren Veröffentlichungen nicht mehr beweiskräftig erscheint, da man den Krebs noch vom Gefäßwandendothel ableitete. Es genügt zu betonen, daß wir in seltenen Fällen mit massigem Wachstum von Tumorzellen in Lymph- und Blutgefäßen zu rechnen haben, ohne daß es gelingt, den primären Geschwulstherd wegen seiner Kleinheit an der Ausgangsstelle der Neubildung aufzufinden. Es ist möglich, daß der Tumor eben nur eingesetzt und sofort das Bett des Lymph- und Blutstroms erreicht hat. Von diesem Ergebnis aus kann unser Fall intravasculärer Endotheliomatose im hyperostotischen Schädel ohne Hirnhautgeschwulst nicht als jeder Analogie bar bezeichnet werden. Damit gewinnt aber manche Unverständlichkeit in den Mitteilungen über Hemifaciocraniose und Hyperostose neben oder ohne Meningiome etwas an Klarheit, schon insofern sich die Möglichkeit ergibt, daß das Fehlen der klinischen Erscheinungen von Hirngeschwülsten noch nicht gegen das Vorhandensein eines Meningioms spricht. Bezüglich des zeitlichen Verhältnisses zwischen Knochenprozeß und Duratumor ist zu bedenken, daß Hyperostosen wie Meningiome schon im ersten oder zweiten Lebensjahrzehnt klinisch hervortreten können, wie z. B. gewisse Kleinhirnbrückenwinkeltumoren lehren. Kann der Keim zum Meningiom nicht auch einmal angeboren sein? Das ist bei der langsamen Entwicklung der Knoten schwer zu entscheiden. In unserem Falle lag eine erhaltene Stirnnaht vor, aber sie besagt nur eine gleichzeitig bestehende Entwicklungshemmung. Die Meningiome können sehr klein an einer „stummen Stelle“ sitzen oder wirklich einmal fehlen und sich klinisch oder anatomisch nur in der Schädelerkrankung äußern. Eine genaue mikroskopische Untersuchung der Knochenerkrankung ist nicht zu umgehen. Sie würde vielleicht auch manches andere „Osteom“ des Schädels in einem anderen Licht erscheinen lassen, nachdem die deformierende Ostitis, die Xanthomatosen und anderes schon manche Einschränkungen bedingt haben. Die Frage, wie man die außerordentlich starke Knochenneubildung und Knochenverdickung bezeichnen soll, ist umstritten worden. Man kennt bei der Meningiomatose Verdickung des Schädels bis zu 6 cm (*Winkelbauer*). In unserem Falle können die Verbreiterungen bis zu 7 cm nicht gleichgestellt werden, da es sich um Hyperostosen handelt, die nicht nur das Schädeldach, sondern auch die Nachbarknochen betrafen. Wir haben früher wie jüngst *Bernstein (Erdheim)* rein topographisch von Osteophyten auf der äußeren und inneren Tafel gesprochen, aber dieser Ausdruck ist im wesentlichen für entzündliche Knochenerkrankungen im Gebrauch. Dem Kern der Sache wird man gerecht, wenn von osteoplastischer Geschwulstbildung gesprochen wird. Die letzte uns hier beschäftigende Frage betrifft die Erklärung der Osteoplastik bei Gewachsen aus Weichteilgeweben, den Carcinosen und Endotheliomatosen, seltener Sarcomatosen. In den wenigen Besprechungen, zu denen sie

Anlaß gaben, schloß man mit einem Fragezeichen. Und doch muß gesagt werden, daß ein Mangel an Erklärungsmöglichkeiten nicht besteht. Gerade bei den Meningiomen ist öfters und auch schon oben damit gerechnet worden, daß die Dura als inneres Schädelperiost die Knochenbildung naturgemäß zu erzeugen befähigt ist, und zwar nicht sowohl auf Kosten des Deckzellen- als vielmehr des osteogenen Bindegewebes in ihrem Baumaterial. Nun zeigt sich aber auch in unserer und den früheren Fällen, bei denen diesem Punkt Aufmerksamkeit geschenkt wurde (*Bernstein*), daß der Knochenneubau vom end- und periostalen Bindegewebe insbesondere in den Knochenkanälchen ausgeht, ohne daß sich räumliche Beziehungen zu den Geschwulstzügen nachweisen lassen. Was bei uns Geschwulstgewebe war, lag in Blutgefäßen und in ihnen war nur sehr wenig von Fibroplastik, nichts von Osteoplastik vorhanden. Es soll dem Meningiom nicht der Einfluß auf die osteoplastische Tätigkeit im Knochenprozeß abgesprochen werden, er kann sich in der Art und Menge der Knochenneubildung ausdrücken, aber er stellt doch nur eine Variante zur osteoplastischen Carcinose dar, wo von einer funktionell bedingten osteogenetischen Tätigkeit der Epithelien nicht die Rede sein kann. So greifen wir auch an diesem Orte auf eine zweite Erklärung zurück, die wir (1901) und ebenso *Assmann* (1907) schon früher erörterten, nämlich auf Knochenneubildung um nekrotische Knochenzonen. Auf das Bestehen von Knochennekrosen im Schoße der osteoplastischen Carcinose wiesen wir damals hin, ihr Vorhandensein im vorliegenden Falle ist oben erwähnt und in anderen Fällen von Meningiomatose (*Bernstein-Erdheim*) sind sie häufig festgestellt worden. Nun kennen wir seit den ersten Arbeiten über Knochenreplantation (*Barth, Marchand*) und ihren Bestätigungen (*Fischöder* u. a.) die Tatsache, daß sich um den toten replantierten Knochen vom Periost und Endost aus junge Knochen-schichten anlagern und sich auf Kosten des allmählich resorbierten, abgestorbenen Knochenvorrats ausdehnen. Gleiche Bilder haben wir um andere Knochennekrosen 1901 beschrieben. Es ist auch für die Geschwülste anzunehmen, daß die Tumormasse, die durch Verlegung von Gefäßen oder andere nektotisierende Einflüsse Knochenterritorien tötet, zur Knochenneubildung dadurch den Anstoß gibt, daß das peri- und endostale Gewebe aktiviert wird und das tote Material benutzend die Knochenruine ummauert. Es handelt ossifizierend im Umfange von Nekrosen anderen Ursprungs. Ein Nebengedanke drängt zu einem dritten mechanistischen Erklärungsversuch. Besitzt das tote Knochenmaterial nicht die gleiche Festigkeit, indem es sie zum Beispiel durch Onkose eingebüßt hat, so wird der Knochenneubau dadurch herbeigeführt, daß die Festigkeit der Knochenstruktur von mechanisch-statischen Einflüssen überhaupt abhängt. So brauchen die neuen Stützpfeiler nicht gerade da zu stehen, wo der Knochen „brüchig“ wird. Endlich sei noch ein vierter Gedanke einer Prüfung unterzogen. Er betrifft das Mengenverhältnis von Parenchym und Stroma in einer Geschwulst. Wir kennen medulläre

und scirrhöse Carcinome, die letzten bis zur sog. Linitis plastica. Wir trennen aber auch Endotheliome und Fibroendotheliome der Dura, von denen die letzten reich an fibrösem Stroma sind. Die Seitenstücke im Knochen würden die osteoplastischen Carcinome bzw. Meningiome sein, die beim Endotheliom geradezu zu einer Art osteoplastischen Elephantiasis gedeihen können. Der Stromareichtum pflegt bei langsam wachsenden Gewächsen mit alveolären Bau (im *Virchowschen* Sinne) groß zu sein und so ist es auch begreiflich, warum die Meningiome besonders üppiges Knochenstroma liefern. Die letztgenannte, zunächst mehr biologische Erklärung läßt sich aber auch noch weiter ausdeuten, indem die Zunahme des Geschwulststromas von seinen Zerrungen, Spannungen durch die Geschwulstnester, von Stauungen der Lymphzirkulation, seltener auch von komplizierenden Entzündungen abhängt. Wenn wir verschiedenen Erklärungsversuche der Osteoplastik in malignen Geschwülsten anführten, so sollen sich die einzelnen nicht ausschließen, sondern je nach Umständen ergänzen.

### Zusammenfassung.

Es wird ein Fall von osteoplastischer Endotheliomatose (Meningiomatose) in den Gefäßen eines mächtig verdickten Schädels geschildert, bei dem eine Geschwulst der Dura nicht vorhanden ist. Nur mikroskopisch wurden an wenigen Stellen in den kleinen Gefäßen eines Durastreifens Geschwulstzellen nachgewiesen, die in breiter Entwicklung ohne Grenze das venöse Gefäßsystem des Schädels bis in die quergestreifte Muskulatur durchsetzt haben. Für das bloße Auge fällt allein die starke im wesentlichen halbseitige Hyperostose auf, deren Osteophyten außen ebenfalls in die Muskulatur eingewachsen sind. Der Schädel ist durch Umbau, mehr Neu- als Abbau, umgestaltet in ein von kleinen Fasermarkräumen durchsetztes Knochenmassiv. Diese Beobachtung der nur mikroskopisch erkennbaren Endotheliomatose ohne Hirnhautgeschwulst trägt zum Verständnis der wechselnden klinischen und anatomischen Bilder des Syndroms: Meningiom und Hyperostosis Cranii („Hemicraniose“ der französischen Veröffentlichungen) bei. Es werden die verschiedenen Umstände besprochen, die die Osteoplastik bösartiger Geschwülste begreifen lassen.

### Literatur.

*Askanazy, M.*: Arb. path.-anat. Inst. Tübingen **9** (1914). — Festschrift für *Jaffé*, Beiträge zur Knochenpathologie, 1. Teil. Anschmelzung jungen Knochengewebes an totes. — *Assmann*: Beitr. path. Anat. **41** (1907). — *Bernstein, Sidney A.*: *Virchows Arch.* **290**, H. 2/3 (1933). — *Brouwer, Bielschowsky et Hammer*: *Ann. d'Anat. path.* **1936**, No 1. — *Cushing*: *Arch. of Neur.* **8**, 139 (1922). — *Funkenstein, O.*: *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **14** (1904). — *Masson, P.*: *Traité de pathol. médicale et de therapeut.*, Tome 27, 1921. — *Morton, B.*: *Frankf. Z. Path.* **48** (1935). — *Neumann, E.*: *Arch. Heilk.* **13** (1872). — *Spiller, W. G.*: *Arch. of Neur.* **21**, 637 (1929). — *Winkelbauer*: *Wien. klin. Wschr.* **1930**. — *Winkelmann, N. W.*: *Arch. of Neur.* **23**, 494 (1930).