

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
[Direktor: Professor Dr. R. Rössle].)

Zwei Fälle von primärem Melanocytoblastom der Leptomeninx des Gehirns.

Von

Dr. med. Hans Jütte,
Assistent am Institut.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 9. Mai 1939.)

Das Vorkommen von primären melanotischen Tumoren der Hirnhäute ist lange Zeit in Zweifel gezogen worden, selbst nachdem eine Reihe von Veröffentlichungen vorlagen, die ihr Bestehen eindeutig erweisen konnten. Diese Zweifel waren an sich begründet, da gerade von den bösartigen melanotischen Geschwulstbildungen der Haut und des Auges die abenteuerlichsten Metastasierungsformen beobachtet wurden, und da gerade diese Tumorart das Gehirn und seine Anhänge gern als Sitz von Metastasen bevorzugte. Weiter stützte man sich auf die altbekannte Erfahrung, daß Träger von pigmentierten, wegen plötzlich auftretendem Wachstum exstirpierten Hautwarzen noch nach Jahren, selbst nach 2 Jahrzehnten an einer generalisierten Melanosarkomatose zugrunde gehen können, in welchen Fällen bei genauer Untersuchung auf Narben und absonderlich gelegene Lymphknotenmetastasen dem Entwicklungsgang der Geschwulst nachzuspüren war (*Lubarsch, Wortis and Wortis, Ewing*). Vor allem *Ribbert* und *Lubarsch* sind immer wieder als Warner aufgetreten und haben diese Geschwulstgeneralisationen mit absonderlichem Primärsitz in den verschiedensten Organen auf gewöhnliche Spätmetastasierung von Melanosarkomen der Haut zurückgeführt. Trotzdem gelangen heute immer noch derartige Fälle von sog. primären melanotischen Geschwülsten z. B. der Speiseröhre, der Gallenblase, des Gehirns usw. zur Veröffentlichung, die einer Kritik nicht standhalten. Kürzlich erst hat *Lenée* in seiner Monographie über die seltene primäre Lokalisation von melanotischen Tumoren derartige Fälle zitiert. Wir müssen uns vorderhand immer noch an *Lubarschs* klare Entscheidung über die melanotischen Geschwülste halten, die „primär nur dort entstehen können, wo entweder normalerweise Melanocyten oder -blasten vorkommen (Haut, Augenhäute, Gehirn- und Rückenmarkshäute), oder durch Entwicklungsstörungen derartige Zellen abnormalerweise hingelangt sind“. Für die primären melanotischen Geschwülste des Gehirns und seiner Häute insbesondere fordert *Lubarsch* das Fehlen von pigmentierten Tumoren an anderen Orten.

Diese letzte Forderung muß zweifellos eine Einschränkung erfahren, denn es gibt sichere primäre diffuse melanotische Geschwülste der Meningen, die mit zahlreichen gutartigen pigmentierten Hautnaevi vergesellschaftet sind, und die besonders bei jugendlichen Individuen, häufig Neugeborenen, vorwiegend weiblichen Geschlechts angetroffen wurden. Derartige Fälle sind von *Rokitansky*, *Frank-Oberndorfer*, *Grahl*, *Lua*, *Maclachlan*, *Berblinger* und *Farnell* und *Globus* und *Björneboe* beschrieben und als auf koordinierten Entwicklungsstörungen des Neuroektoderms beruhende multiple Geschwulstbildungen bezeichnet worden. Häufig waren diese mit Neurofibromatose der Haut (*Berblinger*), Mißbildungen der Anhangsgebilde der Haut (*Grahl*), Hydrocephalus internus (*Oberndorfer*, *Berblinger* usw.) verbunden. Andererseits gibt es örtlich beschränkte flach-knötchenförmige oder diffuse primäre „Melanosarkomatosen“ der weichen Häute von Gehirn und Rückenmark, oft mit örtlicher kompakter Geschwulstbildung und von dort aus echtem infiltrierendem Wachstum unter Zerstörung von Gehirnsubstanz. Hierzu gehören die Fälle, die von *Virchow*, *Storck*, *Esser*, *Thorel*, *Linboom*, *Sternberg-Schopper*, *Kiel*, *Hesse*, *Matzdorff*, *Lackerbauer*, *Omodei-Zorini*, *Neuburger*, *Dieckmann*, *Kraft*, *De Blasi*, *Heilmann*, *Foot* und *Zeek* (nur der erste Fall), *Raymond-Garcin* und Mitarbeiter, *Akelaitis*, *Bailey* und *Bucy* und *Gerstel* veröffentlicht wurden. In den Fällen von *Schopper*, *Heilmann* und *Benedek* waren in der Haut einzelne Naevi vorhanden. Sehr wahrscheinlich gehören der Fall *Koelichen* (Dura) und möglicherweise auch der Fall *Lenče*, mit wenig Wahrscheinlichkeit die von *Schmid* und *Pick-Hirschberg* hinzu, wo die primäre Natur wegen Vorhandenseins von umschriebenen schwarzen Geschwulstknoten mitten im Rückenmark die nirgends mit der Leptomeninx in Verbindung standen, neben melanotische Geschwülstchen in der weichen Haut sehr fraglich ist. Die Fälle von *Boesch*, *Hamill* und *Rothstein* und *v. Törne* können nicht beurteilt werden, da entweder unvollständige Sektionen gemacht wurden, oder eine ungenügende Beschreibung vorliegt. In dem *Bellschen* Falle handelt es sich um einen Befund auf Grund des Operationsergebnisses.

Wir möchten im folgenden die Kasuistik um zwei weitere Fälle erweitern, die bei der Seltenheit ihres Auftretens und bei der immer noch fraglichen Genese dieser Tumoren von Bedeutung sind¹.

Fall 1. Sm., Günther, 4 Jahre.

Vorgeschichte. Vater der Mutter angeblich an Krämpfen gelitten. Eine Schwester des Vaters wegen Verfolgungswahn in Anstaltsbehandlung. Von Pigmentanomalien ist in der Familie nichts bekannt.

Das Kind kam mit zahllosen gelb-braunen, über den ganzen Körper verstreuten Pigmentflecken zur Welt, die später noch etwas an Größe zunahmen. Einige davon wurden im ersten Lebensjahr operativ entfernt. Die Hoden waren nicht herausgetreten. Körperliche und geistige Entwicklung angeblich normal. Als Kleinkind

¹ Die Fälle sind auf der Tagung der Westdeutschen Pathologen in Göttingen 1938 demonstriert worden.

Masern. Am 15. 3. 38 Sturz bei einem Besorgungsgang, ohne daß der Mutter hernach etwas Besonderes auffiel. Drei Tage später, am 18. 3. abends plötzlich Schwindelgefühl, Lähmung der rechten Körperseite, Verlust der Sprache; dabei völlig orientiert. Kurze Zeit danach epileptiforme generalisierte Krämpfe, die nach dem Jacksontyp vorwiegend von der rechten Körperseite ausgingen. Am 22. 3. 38 Aufnahme in die Neuro-Chirurgische Univ.-Klinik am Hansaplatz (Berlin) in tief benommenen Zustand.

Neurologischer Befund. Status epilepticus. In der anfallsfreien Zeit starke Hypotonie der Gliedmaßen. Keine sicheren Hirnnervstörungen. Arm- und Beinsehnenreflexe nicht sicher auslösbar. Babinski beiderseits positiv, rechts stärker als links. Sehnervenpapillen beiderseits verwaschen, aber nicht sicher prominent.

Körperbefund. Abgesehen von den zahlreichen Pigmentgeschwülsten der Haut o. B. Ventrikulographie: Kein Anhalt für raumbeengenden Prozeß. Liquoreiweiß gering erhöht, $\frac{2}{3}$ Zellen (Rundzellen). Nach der Ventrikulographie Hyperthermie, Tachykardie, gehäufte Krampfanfälle weiterhin. Plötzlicher zentraler Tod. Klinische Diagnose: Epilepsie.

Sektionsbefund S. Nr. 379/38 (auszugsweise). Leiche eines 107 cm großen, 17 kg schweren dunkelblonden Knaben. Hirnschädel quadratisch, ballonartig aufgetrieben in krassem Mißverhältnis zu den wohl proportionierten sonstigen Körpermaßen. Am Hinterhaupt Zeichen vorgenommener Ventrikelpunktionen. Die Haut von Kopf, Rumpf und Gliedmaßen ist in nahezu symmetrischer Anordnung von zahllosen runden, gering erhabenen gelb-braunen, feinbehaarten Pigmentnaevi übersät, die einen Durchmesser von 0,5—2 cm haben. In der rechten Ellenbeuge und an der Innenseite des linken Knies je eine etwa 5 cm lange, blasse Operationsnarbe (von Naevusexstirpationen herrührend). Gebiß und knöcherner Brustkorb mit den Zeichen überstandener Rachitis. Hoden etwas klein, beiderseits im abdominalen Teil des Leistenkanals gelegen. Leistenbruchpforten offen.

Schädelsektion. Umfang des knöchernen Schädels 56 cm. Fronto-Occipitaldurchmesser 18 cm, biparietaler Durchmesser 15,5 cm. Schädelkapsel leicht von der Dura abziehbar, von geringer Dicke, im durchfallendem Licht durchscheinend bis auf die Gegend der geröteten, etwas sperrenden Nähte. Fontanellen geschlossen. Gefäßfurchen tief eingegraben. Aus dem Subduralraum fließt rötlicher, fast klarer Liquor in reichlicher Menge ab. Die Dura ist im Bereiche der Ventrikelpunktionsstellen außen und innen gering unterblutet. Durainnenfläche glänzend und feucht. In dem Längsblutleiter Leichengerinsel. Duravenen und die Venen der Leptomeninx sind strotzend mit Blut gefüllt. Gehirn sehr groß (1500 g), von gleichmäßiger fester Konsistenz. Windungen etwas abgeplattet. Kleinhirntonsillen etwas eingepreßt. Die weiche Hirnhaut ist über dem ganzen Gehirn diffus verdickt und sulzig, von bläulich trüber Farbe, besonders ausgeprägt über den Hemisphären, der Gegend der Fissura lat. und der Infundibularregion, in letzterer etwas bräunlich getönt. Über den Hinterhauptspolen und den Kleinhirnhemisphären ist die Leptomeninx weniger dick, aber von gleichmäßiger grau-bräunlicher Farbe. Die Großhirnsubstanz ist unter der leicht abziehbaren Leptomeninx von gewöhnlicher Farbe, die Kleinhirnhemisphären erscheinen unter der weichen Haut graulich. Spinale Leptomeninx deutlich verdickt, aber in geringerem Maße wie über dem Gehirn. Der Kleinhirnwurm ist gespalten; dazwischen blähen sich die verdickten Tela chorioidea des schwappend mit rötlichem Liquor gefüllten 4. Ventrikels halbkugelig vor. Foramen Magendi offen. Unter vorläufiger Annahme einer chronischen fibrösen Leptomenitis wurde das Gehirn im Ganzen in Formalin gelegt.

Die übrige Sektion ergab außer einer finalen hypostatischen Pneumonie beider Lungen und einer Cyanose der inneren Organe keine erwähnenswerten Besonderheiten. Die Lymphknotengruppen des gesamten Körpers enthalten makroskopisch — und wie jetzt gleich hervorgehoben werden soll auch mikroskopisch —, ebenso-

wenig wie die parenchymatösen inneren Organe Pigmentablagerungen oder Tumorelemente.

Frontale Schnitte durch das gehärtete Gehirn zeigen eine gleichmäßige geringgradige Erweiterung der Seitenkammern bei regelmäßiger Gestaltung der Innenarchitektur. Aquaedukt durchgängig, nicht erweitert. In den der Fissura lat. anliegenden Rindenschichten (Abb. 1), in der Inselregion und im Bereich des Gyrus Hippocampi ist die Großhirnrinde beiderseits bis zur Markgrenze feinst pigmentiert in Form eines bräunlichen Streifens. Der Globus pallidus ist beiderseits in annähernd symmetrischer Ausdehnung von grau-braunen Pigmentstippchen durchsetzt. Die Konturen der Kleinhirnwindungen werden von einem bräunlich-grau pigmentierten Saum bekleidet, der im allgemeinen mit der Rindengrenze scharf abschließt, stellenweise sich jedoch nur ganz allmählich im Markkörper verliert. Demgegenüber ist die weiße Substanz des Großhirn nirgends in ihrer Farbe verändert.

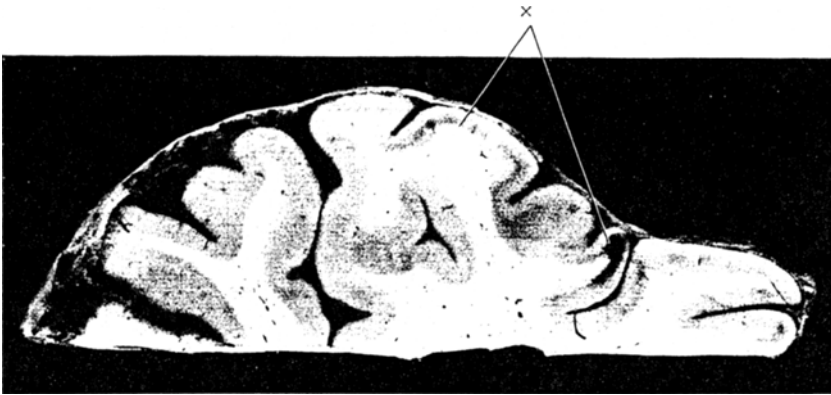


Abb. 1 (S.-Nr. 379/38). Leptomeninx der Konvexität mit unpigmentiert erscheinender Tumoreinlagerung. x Pigmentierung der Markrindengrenze durch perivaskuläres Einwachsen stark pigmentierter Tumorzellen.

Weitere stärkere symmetrische Pigmentierungen finden sich im vorderen Vierhügel-paar, den Aquaedukt umgreifend. Die Brücke ist von breiten, vorwiegend quer verlaufenden pigmentierten Streifen und Zügen, entsprechend ihrer Faserung durchsetzt, und mit der Pigmentierung der Olive und der ventral gelegenen Hirnnervenkerne von N. VIII—XII schließt die Pigmentierung ab (Abb. 2). Im Rückenmark findet sich nirgends eine fremde Farbstoffeinlagerung. Die physiologisch pigmentierten Gebiete der Substantia nigra und des Locus coeruleus sind eben erkennbar und klar von den anderen pigmentierten Bezirken zu unterscheiden.

Histologischer Befund. Naevi: Es wurden 3 Naevi aus der Rumpfgegend und vom rechten Unterschenkel untersucht, die den gleichen Befund boten. Unter der etwas verdünnten Epidermis liegt durch eine mehr oder weniger schmale, zellarme Bindegewebsschicht getrennt eine zellreiche Wucherung, die durch bindegewebige Septen in einzelne Zellhaufen und Nester geteilt wird. Die Zellen haben einen großen, rundlich-ovalären Kern mit einem feinen Chromatingerüst und einen bei gewöhnlicher H. E.-Färbung kaum erkennbaren schmalen Protoplasmaleib. Nach der Tiefe zu strecken sich die Zellkerne unter Verdichtung des Kerngerüsts, nehmen langspindelige Form an und verlieren sich schließlich im subcutanen Bindegewebe. Diese zellige Wucherung schließt die Anhangsgebilde der Haut und vor allem zahlreiche Haare ein. Mittels Versilberung nach Foot-Foot werden neben derben, plumpen kollagenen Fasern feine Reticulumfäserchen dargestellt, die dem Tumorgewebe bei

stärkerer Vergrößerung ein mosaikartiges Aussehen verleihen. In den Bindegewebssepten lassen sich nach der *Rogersschen Silbermethode*¹ reichlich feine, vorwiegend markhaltige Nerven darstellen, ohne daß eine sichere Beziehung dieser zu der zelligen Wucherung erkannt werden kann. In den subpapillären Schichten liegt Melaninpigment, teils in feinem Korn in verästelten gestreckten Zellen, teils in groben strukturlosen Schollen an entsprechend geformte Zellen gebunden, oder auch anscheinend frei im interstitiellen Gewebe. Die Hauptmenge des Pigments ist in den tiefen Epidermiszellschichten in äußerst feinkörniger Form abgelagert. Diagnose: Typische flache Naevi pigmentosi pilosi.

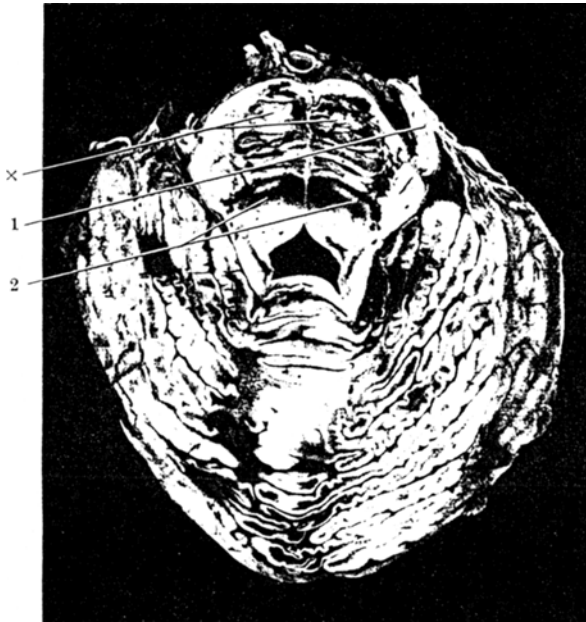


Abb. 2 (S.-Nr. 379/38). Senkrechter Schnitt durch die Brücke und Kleinhirn in Höhe des Abgangs des Nervus Trigemini (1) zeigt die ebennmäßige Pigmentierung zwischen den quer verlaufenden Faserzügen der Brücke und in den Facialis-Trigeminuskerngebieten (2). x Stellen unpigmentierter Tumorzellinfiltrate. (Schnitt nicht ganz symmetrisch).

Zentralnervensystem: Die cerebrale und spinale Leptomeninx ist oberflächlich und in den Hirnfurchen von einem ortsfremden Gewebe durchsetzt, das hirnwärts aus dicht liegenden, epithelartig aussehenden und gelagerten Zellen von rundlicher bis polygonaler Form und annähernd gleicher Größe besteht (s. Abb. 3). Diese Zellen erreichen die mehrfache Größe eines roten Blutkörperchens. Sie besitzen einen großen runden Kern mit zierlichem vakuolisierten, *gelegentlich* auch dichterem Kerngerüst und einen breiten, hellen Plasmahof. Durawärts sind die Zellen in einem mehr lockeren Verband gelagert, von mehr oder weniger feinen Fasern getrennt und von spindelförmiger Gestalt. Bei der einfachen Versilberung nach *Musson-Hampel* läßt sich in jeder Zelle ein dickes Kernkörperchen inmitten eines hellen Hofes neben hellen Vakuolen darstellen. Die endotheliale Zelllage der Pia-Gliamembran ist meist gut abgrenzbar. Ihr unmittelbar oder in nächster Nähe anliegend, außerdem um

¹ Zit. bei *N. Ch. Foot*: Virchows Arch. 286, 446 (1932).

die prall gefüllten Blutgefäße geordnet sind langspindelige, plump verästelte Zellen in spärlicher Zahl eingestreut, die ein gelb-braunes Pigment in durchschnittlich feinkörniger, oft den Kern überdeckender Form enthalten, das nach seinem färberrischen Verhalten als Melanin anzusprechen ist. Auch die großen polygonalen Zellen enthalten versilberbares Melanin, meist nur in einem Zellpol in äußerst feiner Bestäubung, aber auch in großen, den Kern zum Teil einhüllenden Klumpen.

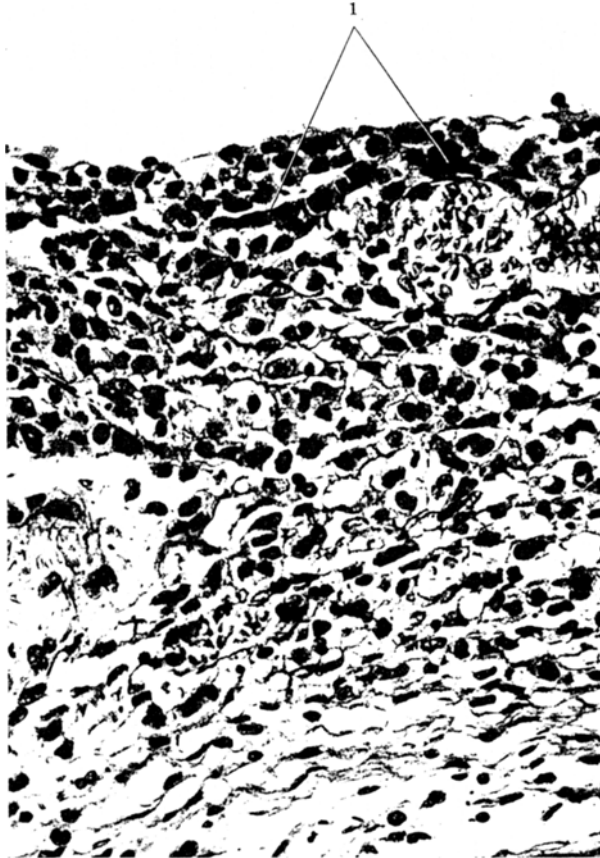


Abb. 3 (S.-Nr. 379/38). Paraffin, Häm.-Eos., 375 \times . Schnitt durch die Leptomeninx der Konvexität. Epitheliale Lagerung der schwach pigmentierten Tumorzellen, durawärts (unten) sich allmählich auflöckernd. (1) Spindelig verzweigte „Chromatophoren“.

Fettfärbungen und die *Feyrter*sche Einschlußfärberei mit dem Weinsteinsäure-Thioningemisch bringen neben den Melaninkörnchen feinkörnige Fettsubstanzen und metachromatische Körperchen zu Gesicht, ohne daß daraus auf eine besondere Zelleistung geschlossen werden kann. Im großen und ganzen ist die Tumorzellschicht der Leptomeninx arm an Melaninpigment. Nur in den schmalen tiefen Sulzi der Kleinhirnhemisphären ist die leptomeningeale Scheide vorwiegend von langspindeligen wenig verästelten pigmentierten Zellen ausgefüllt.

In dieser ortsfremden Zelleinlagerung treten die ortständigen Elemente wenig in Erscheinung. Ein regelrechtes Tumorstroma wird vermißt. Neubildung von

Gefäßen ist nicht anzunehmen. Kernteilungsfiguren finden sich ebenso wenig wie Nekrosen.

Wenden wir nun das Augenmerk auf die makroskopisch grau-braun gesprenkelten Bezirke der Hirnsubstanz, also auf die angeführten pigmentierten Groß- und Kleinhirnpartien, den Globus pallidus und die Gegend der großen Ganglienzellgruppen des Mittelhirns, der Brücke und Medulla obl., so findet sich stets das gleiche Bild: Mit den in das Gehirn eindringenden Gefäßen wächst der Tumor, die Pialtrichter ausfüllend, kontinuierlich längs der vorgebildeten perivaskulären Räume in die Hirnrinde ein und zeichnet sich von da ab durch einen außerordentlich hohen Melaningehalt aus. Die Tumordinvasion überschreitet die Markrindengrenze in der Großhirnrinde nie, wohl aber im Kleinhirn, wo sie sich nur allmählich im großen Markweiß verliert. Mit fast mikroskopisch-anatomischer Sicherheit finden wir die Tumorzellinvasion auf die oben erwähnten großen Ganglienzellgruppen beschränkt, während die großen Faserbündel und auch die Hirnstiele stets frei von Tumor sind. Die stark pigmentierten Tumorzellen umgeben die kleinen Gefäße mantelförmig in ein bis mehreren Schichten, wie das *Rokitansky* schon gesehen und als bohnenbeerartige Bilder beschrieben hat. Ihre Kerne lassen sich meist nur aus dem Vorhandensein einer zentralen oder randständigen, rundlichen Aufhellung ahnen und oft erst im depigmentierten Schnitt färbereich darstellen. Die Tumorzellen im Bereich der Hirnsubstanz sind etwas kleiner wie in der Leptomeninx, wobei das Kernplasma-verhältnis etwa das gleiche ist. Die Zellkerne sind rundlich bis oval, häufig bohnenförmig oder stumpfwinkelig geknickt, oft pyknotisch mit stark anfärbbarem dichten Chromatingerüst. Im ganzen fallen die Tumorzellen durch ihre gleichmäßige rundliche Form und Größe auf. Die Membrana lim. gliae int. wird nirgends durchbrochen. Im Kleinhirn ist der Invasionstyp ähnlich. Von der leptomeningealen Scheide, die wie schon oben erwähnt überwiegend plump-spindeliger, pigmentierte Zellen enthält, wächst der Tumor entlang der Gefäße zwischen den *Purkinjeschen* Ganglienzellen in die Körnerzone ein. Dort häufen sie sich manchmal unter Verdrängung der Körnerzellschicht an und biegen in Richtung der Gyri cerebelli um, stets an die Gefäße gebunden. Wenn die Tumorzellen an die *Purkinjeschen* Zellen nahe heranreichen, enthalten diese Melaninpigment in feinkörniger Form, ohne in ihrer Struktur zu leiden. Einzelne Capillargefäße durchbrechen mit ihren umgebenden Tumorzellmänteln die Körnerzone in gestrecktem Verlauf und führen die Tumorzellen eine Strecke weit in die Marksubstanz mit. In der spinalen Leptomeninx liegen nur wenig pigmentierte und nicht pigmentierte Tumorzellen zwischen den präexistierenden Meningealzellen. Nur die austretenden Nervenwurzeln werden von einer 1—2schichtigen pigmentierten Tumorzellage dicht umschlossen. Die Rückenmarksubstanz selbst enthält nirgends Tumorelemente.

Die Reaktion des anliegenden Nervengewebes fällt an den einzelnen Orten verschieden aus. Im Bereich der pigmentierten Großhirnrindenabschnitte ist lediglich eine abgrenzende Gliafaservermehrung mäßigen Grades feststellbar, und die umliegenden Gliazellen, vorwiegend der Makroglia aber auch der Oligodendroglia haben Melanin in feinen Körnchen gespeichert. In Gebieten, der tiefen Rindenschicht, wo die Tumorzellmäntel oft in 1—2facher Schicht die Gefäße umhüllen und geradezu komprimieren, sind die anliegenden Ganglienzellen geschädigt, ihr Zelleib gebläht, die Fortsätze plump, die Tigroidschollen sind fein zerstäubt. Anders in den aufgeführten Gebieten der großen Ganglienzellgruppen. Dort ist der Tumor in den stark erweiterten *Virchow-Robinschen* Räumen in mächtigen, mehrschichtigen Zellmänteln um die Gefäße gewachsen (Abb. 4). Als Zeichen eines lebhaften Pigmentstoffwechselaustausches haben die Endothelzellen der Capillaren, geradezu sämtliche Gliazellen und bemerkenswerterweise auch die Ganglienzellen Melanin in ziemlich groben und dicht liegenden Körnchen gestapelt. Im Globus pallidus zeigen die Ganglienzellen die schwersten Formen der akuten und chronischen Zelldegeneration bis zu der *Nißschen* schweren Zellveränderung. Zahlreiche Ganglienzellen sind

klein und geschrumpft, kernlos und oft verkalkt. Die allergrößte Zahl der Ganglienzellen enthält einen stark geblähten „leeren“ Kern mit aufgelockertem Kernkörperchen, dessen Chromatin sich an der Peripherie verdichtet hat. Der schmale Protoplasmaleib mit seinen plumpen Fortsätzen färbt sich im H. E.-Schnitt schmutzig blau und enthält grobe und feine, versilberbare Melaninpigmentkörner

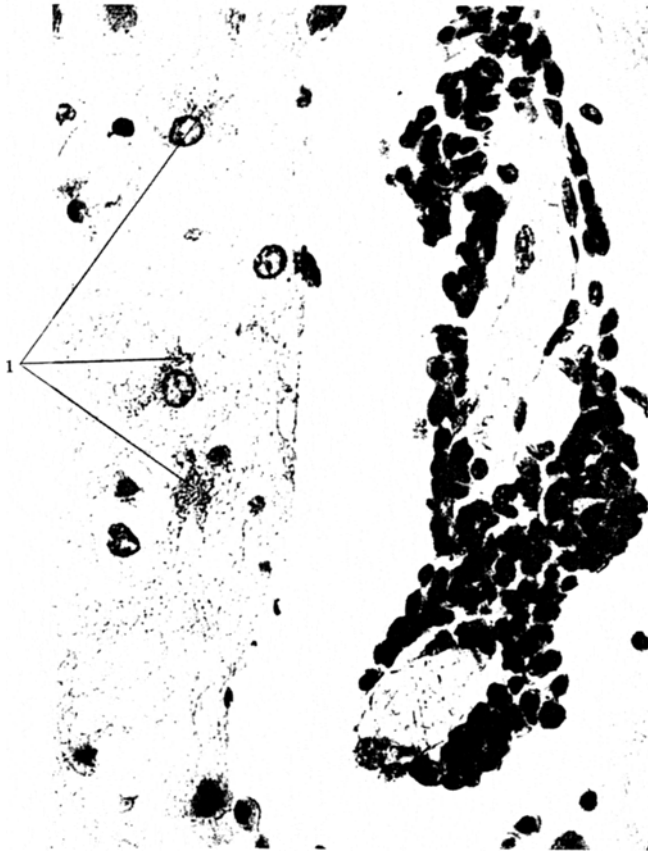


Abb. 4 (S.-Nr. 379.33). Globus pallidus, Paraff., Cl-gebleicht, Häm.-Eos., 550 \times . Tumorzellmängel mit starkem Pigmentgehalt um die Gefäße. Im anliegenden Hirngewebe Makrogliazellen, die Melaninpigment gespeichert haben (1).

sowie einige Fettkörnchen, und manchmal eisenhaltiges Pigment. In den Ganglienzellgruppen des Mittelhirns, der Brücke und der Medulla obl., in denen allein der Tumor sich ausbreitete, finden wir die gleichen Reaktionen der Nervensubstanz, wenn auch die Ganglienzellschädigungen weniger stark ausgeprägt sind. Letztere sind dort zum größten Teil noch als lebend zu bezeichnen.

Fassen wir unsere Befunde zusammen, so handelt es sich um eine diffuse Geschwulstbildung im Bereich der weichen Häute des Gehirns, die in ausgedehntem Maße in perivascularer Anordnung auf die Hirnsubstanz des Großhirns, Kleinhirns, des Mittelhirns und der Medulla

übergreift und dort einen starken melanotischen Charakter annimmt. Daneben bestehen zahllose Naevi pigmentosi der Haut, sicher von gutartigem Charakter. Als Mißbildungen finden sich weiter eine Defektbildung des Kleinhirnnurterwurms und ein beiderseitiger Kryptorchismus. Das hohe Gewicht des Gehirns (1500 g) kann nicht auf eine echte Makrencephalie bezogen werden, sondern dürfte nur durch Ödem und die gewichtsmäßig hoch anzuschlagende Geschwulsteinlagerung bedingt sein.

Die Möglichkeit einer Metastasierung ausgehend von irgendeinem maligne entarteten unter den zahlreichen Naevi konnten wir ablehnen, da keine cerebralen oder gar rindennahen Metastasen vorlagen, die für eine diffuse meningeale Geschwulstinfiltation metastatischer Art notwendig sind. *Siefert* hat dieses sehr schön für die metastatischen Carcinome und *Rindfleisch* für die metastatischen „Sarkome“ gezeigt. Ein gutes Beispiel *hierfür* bieten die beiden von *Weimann* übermittelten Fälle von Melanosarkom der Haut mit einer einzigen hämatogenen Metastase im Gehirn. Sie hatte in einen Fall die Leptomeninge erreicht, und von dort aus war der Tumor in den meningealen Saftspalten in diffuser Ausdehnung über das Gehirn gewachsen. Im anderen Fall lag die Metastase in der weißen Substanz und konnte sich ohne Fühlung mit der weichen Haut auch dort nicht ausbreiten. Ähnlich verhält es sich in dem von *Lauche* kürzlich berichteten Fall von Melanosarkom der Haut bei einem 5jährigen Knaben mit multiplen Leukometastasen in der Hirnrinde und diffuser Durchwucherung der weichen Häute von Hirn und Rückenmark.

Ganz abgesehen von diesen anatomischen Gründen gleicht die Geschwulstbildung in unserem Fall völlig denen von *Oberndorfer*, *Grahl*, *Berblinger* usw., die als sichere primäre anerkannt sind, insbesondere dem *Berblingerschen* Fall auf das Haar. *Berblinger* glaubt jedoch im Gehirn drei verschiedene Geschwulstbildungen annehmen zu müssen. Einmal einen melanotischen Tumor diffusen Charakters im Gehirn, dann eine Sarkomatose der Leptomeningen mit sekundärer Melaninpigmenteinlagerung, auf dem Wege des Pigmenttransportes entstanden, und ein umschriebenes diffuses Gliom der Brücke mit sekundärer Pigmentierung. In unserem Fall findet sich ein dem letzteren ähnlicher Befund, wie schon makroskopisch erkennbar war und in Abb. 2 wiedergegeben ist. Im ventralen Teil der rechten Brückenhälfte findet sich inmitten der sonst gleichmäßigen streifigen und flächigen Pigmentierung ein unregelmäßig begrenzter etwa linsengroßer pigmentfreier Herd, der sich stiftförmig eine ziemliche Strecke durch den rechten Brückenteil verfolgen läßt, in dessen Bereich jedoch die Faserzeichnung nicht verändert ist. Im Schnitt findet sich auch hier eine zellige Ansammlung um die Gefäße von dem gleichen gestaltlichen Aussehen wie auf der kontralateralen entsprechenden Stelle, nur mit der Ausnahme, daß die Zellen bis auf

einzelne unpigmentiert erscheinen. Wir haben uns natürlich auch die gleiche Frage vorgelegt, ob hier nicht eine Wucherung anderer Art vorliegt, mußten diese Möglichkeit aber aus folgenden Gründen ablehnen:

Die Zellen gleichen in Größe, Form und Kernplasmaverhältnis völlig den auch sonst in der Hirnsubstanz vorgefundenen Tumorzellen, wenn diese durch Bleichung von dem Pigment befreit wurden. Versilberungen brachten mehr Pigment hervor, als in ihnen bei der gewöhnlichen Färbung vermutet werden konnte. Es läßt sich mittels der Versilberungsmethode nach *Foot-Foot* ein feines Reticulumfasernetz darstellen, das viel zierlicher als Gliafaserbildungen ist, und das den Reticulumfaserstrukturen der Leptomeninx gleicht. Schließlich wurden bei genauer Musterung zahlreicher Schnitte aus verschiedenen Höhen des Globus pallidus auch dort umschriebene Gebiete mit auffällig pigmentarmen, bzw. -freien Tumorzellinfiltraten gefunden.

Es besteht also eine weitgehende morphologische Übereinstimmung dieser Zellen, nur mit dem Unterschied, daß der Pigmentgehalt verschieden ist. Wir möchten in unserem Falle die Geschwulstbildung der Leptomeninx wie auch der in den perivaskulären Scheiden des Gehirns und deren unpigmentierte Formen in dem Brückenherd und Globus pallidus auf einen Nenner bringen. Darin besteht keine Schwierigkeit, wenn wir uns erinnern, daß melanotische Tumoren auch als pigmentarme Formen wachsen können, wie wir das besonders eindrucksvoll von den Leukometastasen bösartiger melanotischer Tumoren der Haut sehen. Damit wollen wir nicht abstreiten, daß sichere Pigmentverschiebungsprozesse eine Rolle mitspielen, und daß daran nicht nur die Glia- und Ganglienzellen teilhaben, sondern sicher auch die adventitiellen Elemente. Die Verschiedenheit der Pigmentierung des Tumors im Gehirn einerseits und in der Leptomeninx andererseits ist auffallend und von zahlreichen der genannten Autoren besonders erwähnt worden (*Schopper* usw.). Vielleicht sind doch irgendwelche örtliche Stoffwechselvorgänge an dem Pigmententstehungsprozeß maßgeblich beteiligt. Wir haben natürlich ernstlich an die Lagebeziehungen zu den großen Ganglienzellgruppen gedacht, die doch sicher einer Melaninbildung fähig sind. Eindeutige Erklärungen haben wir aus dem morphologischen Bild nicht ablesen können, wozu doch gerade das wenig pigmentierte Gebiet in der Brücke geeignet war. Die Ganglienzellen enthalten dort auch wie die Gliazellen Melanin, vielleicht etwas weniger, aber *dies* läßt noch keinen Schluß auf die aktive Beteiligung an der Pigmententstehung zu.

Leichter wird unseres Erachtens die Wahrung der Markrindengrenze durch den einwachsenden Tumor im Gehirn verständlich. Der Verlauf der Gefäße ist dabei schon immer irgendwie verantwortlich gemacht worden (*Farnell* und *Globus*, *Lackerbauer*). Führt man sich die Bilder vor Augen, die *Pfeifer* in seiner Monographie über die Angioarchitektonik der Großhirnrinde gibt, wie die einzelnen Ganglienzellen oder Gruppen

von reich verzweigten Gefäßkörben umspinnen sind, dann wird es klar, daß sich an solchen Verteilungsnetzen der Capillaren die im perivascularären Gefäßraum wachsenden dicken Tumorzellen verfangen müssen. Darum sind auch dort in der Tiefe der Hirnrinde und in den Ganglienschichten der großen Kerngebiete besonders vielreihige Tumorzellmäntel um die Gefäße angeordnet, die ihrerseits natürlich auch einen Druck auf die Capillaren ausüben können, mit anoxämischen Folgen für das dort liegende sauerstoffhungrige Substrat. Damit können wir wohl auch die Ganglienzellschädigungen erklären.

Übrigens ist dieser Stop der Tumorzellinvasion an der Markrindengrenze ein hübscher Beweis gegen die von *Pfeifer* inzwischen widerlegte Meinung *Durets*, nach der die Marksubstanz des Gehirns ihr Blut aus direkten, allein für sie bestimmten Zubringergefäßen erhalten sollte.

Fall 2. Pr., Irmgard, 15 Jahre.

Vorgeschichte. Familiengeschichte ohne Besonderheiten. Mit 7 Jahren die Treppe heruntergefallen; davon rührt eine Narbe über dem linken Scheitelbein her. Mit 9 Jahren beiderseitige Mittelohrentzündung. Körperliche und geistige Entwicklung sehr gut. Am 12. 9. 37 vor Antritt einer Schiffsreise Kopftrauma. Auf der zweitägigen Seefahrt bei Sturm ziemlich übles Gefühl. Nach Ankunft an Land und in den folgenden Tagen Unsicherheit auf den Beinen bei sonst körperlichem Wohlbefinden. Nach 8 Tagen viel Kopfschmerzen, rechts und links wechselnd, zeitweise Erbrechen ohne Ursache. Anfang Oktober 1937 anfallsweises Kribbeln auf der rechten Körperseite, vereinzelte Streckkrämpfe ohne Zuckungen, Doppeltsehen. Am 28. 10. 37 Aufnahme in die Univ.-Nervenklinik der Charité.

Neurologischer Befund. Deutliche, wenn auch geringe Nackensteifigkeit. Ptosis links. Rechter Mundwinkel schlecht innerviert. Hypotonie der Gliedmaßen. Keine Paresen, keine sensiblen Ausfälle. Sehnenreflexe an Armen und Beinen nicht auflösbar. Keine Ataxien. Lasègue beiderseits positiv. Hochgradige Stauungspapille, beiderseits 4,5 Dioptrien. Visus und Gesichtsfeld nicht eingeschränkt. Liquor gelblich, klar, unter hohem Druck; 25/3 Zellen (kleine Rundzellen, keine Makrophagen). Histologisch-diagnostische Hirnpunktion in der Gegend des vorderen linken Scheitelbeines: Melanoblastische Infiltration der Hirnhäute. Rasche Zunahme der Stauungspapille und Abnahme des Visus. Allmählich eintretende tiefe Bewußtlosigkeit, Zunahme der Krämpfe, Atemstörungen, Tod.

Klinische Diagnose: Melanoblastischer Tumor.

Sektionsergebnis (S. Nr. 1408/37). Leiche eines gut entwickelten, schlanken Mädchens. Am Schädel äußerlich nichts Auffälliges. Über dem linken Scheitelbein eine 2½ cm lange, 0,5 cm breite, weißliche Narbe (vom Sturz in der Kindheit herrührend). Schädelkapsel etwas dünn, mit deutlicher Dreischichtung. Das linke Stirnhirn wölbt sich unter der Dura stärker vor und schimmert schwarzrötlich durch. Längsblutleiter der Dura enthält etwas flüssiges Blut. Subdural im Bereich der Hirnpunktionsstelle in der linken Scheitelbeinregion eine geringe, locker geronnene Blutung. Im linken Stirnhirn findet sich ein kleinapfelgroßer, gut 6 cm im Durchmesser betragender, unregelmäßig gegen die Hirnsubstanz abgegrenzter schwarzer Knoten, der in breiter Ausdehnung mit der tief schwarzen Leptomeninx der Konvexität zusammenhängt, und der den linken Seitenventrikel nicht erreicht (Abb. 5). Das Zentrum dieser Geschwulst ist von schwarzen, schlammartigen, mit Blut untermischten Massen ausgefüllt. Die Leptomeninx der Konvexität ist im Bereich des linken Stirnpols, in etwas geringerem Grade im rechten verdickt und schwarz bis schwarzbraun verfärbt. Diese Verfärbung und Verdickung der Leptomeninx besteht auch in den Furchen und verliert sich nach den Hinterhauptspolen zu ganz allmählich,

besteht aber auch noch über dem Kleinhirn und überzieht das ganze Rückenmark flächenhaft, im Caudateil wiederum an Dichte etwas zunehmend. Einzelne, an der Hirnbasis austretende Hirnnerven, besonders der Tractus opticus und einzelne spinale Nervenwurzeln, vor allem der Cauda equina sind von tiefschwarzen flachen Knötchen überzogen. Die gesamte Hirnrinde außerhalb des kompakten Tumorknotens ist auf dem Schnitt ganz regelmäßig graublau gesprenkelt, wobei sich in



Abb. 5 (S. Nr. 1408,37). Melanotischer, der Leptomeninx breit anliegender Tumorknoten mit Verdrängungszeichen. Diffuse Melanose der Leptomeninx von Groß- und Kleinhirn (nur über dem Kleinhirn deutlich). Streifige Pigmentierung der Hirnrinde bis zur Markgrenze.

gewissen Abständen rundliche Bezirke mit verdichteter Farbstoffeinlagerung vorfinden. Dort scheint die Hirnrinde sich etwas gegen das Mark vorzudrängen, die Markrindengrenze wird von dieser Pigmentierung streng eingehalten. Andernorts findet sich nirgends in der Substanz des Groß-, Mittel- und Kleinhirns eine melanotische Pigmentierung, auch histologisch nicht abgesehen von den Ganglienzellen der Substantia nigra. Der linke Seitenventrikel ist schmal und etwas nach der rechten Seite verdrängt, der Plexus chorioid. von gewöhnlicher Farbe.

An den übrigen Organen fanden sich die Zeichen plötzlichen Todes mit neurotischen Lungenblutungen, subendokardialen Ekchymosen und starker Cyanose der inneren Organe. Die Haut wurde genau nach Pigmentflecken oder -narben abgesucht. Nichts fand sich dergleichen mit Ausnahme der Narbe über dem linken Scheitelbein, die von dem Sturz in der Kindheit herrührte.

Augen äußerlich und innerlich ohne Besonderheiten, insbesondere ohne Pigmentgeschwulst. Wie gleich vorweggenommen werden soll, fand sich nirgends, auch nicht in den Kupferschen Sternzellen der Leber und den Reticulumzellen der Milz Melaninpigment.

Histologischer Befund. Der kompakte schwarze Knoten im Stirnhirn links setzt sich aus einem epithelial angeordneten Tumorgewebe zusammen, dessen Zellen eine starke Polymorphie aufweisen. Sie sind vorwiegend rundlich bis polygonal und besitzen einen runden riesigen Kern mit feinem Chromatingerüst in wabig-vakuoliger Anordnung. In jedem Zellkern ist ein großes Kernkörperchen mitten in einem chromatinfreien Bläschen nachweisbar, das sich in der *Masson-Trichrom*-acidfärbung und mit Methylgrünpyronin leuchtend rot darstellen läßt. Der Protoplasmahof ist breit, doch ist die Kernplasmareaktion durchschnittlich geringer als im vorigen Fall. Nahezu jede Zelle enthält Melaninpigment in feinkörniger Form, meist die Zellen teilweise oder ganz überdeckend, oder auch nur durch Versilberung nachweisbar. Kernteilungsfiguren sind reichlich vorhanden und von dem Pigmentgehalt der Zellen unabhängig. Das Zentrum des Knotens ist in großer Ausdehnung nekrotisch und von Blut unterwühlt. Eine perivaskuläre Anordnung der Tumorzellen ist nicht auffällig. Das Stroma ist verhältnismäßig gering entwickelt, aber neu gebildete Gefäße von Capillarcharakter sind sicher vorhanden und strotzend mit Blut gefüllt. Das angrenzende Gehirngewebe wird in großer Ausdehnung diffus infiltriert. Mehr nach dem Rande zu in dem Winkel zwischen Leptomeninx und der Circumferenz des diese breit anliegenden Knotens verliert sich allmählich der diffus infiltrierende Charakter des Wachstums und die Geschwulst wuchert nur noch in den angrenzenden vorgebildeten perivaskulären Räumen vor. Die weiche Hirnhaut selbst ist in diffuser Ausdehnung von den gleichen Tumorzellenelementen erfüllt wie der massive Knoten (Abb. 6). Der Zellecharakter ist derselbe, nur scheinen die Zellen in den Maschen der Leptomeninx mehr Raum zu finden, denn sie tragen hier zumeist protoplasmatische kurze Fortsätze, so daß ihre äußere Form mit den großen blasigen Kernen und den großen Kernkörperchen eine auffallende Ähnlichkeit mit Ganglienzellen bekommt. Die Melaninpigmentierung ist hier etwa die gleiche. Längs der Gefäßscheiden ergießt sich das Tumorgewebe über die Rindenschichten des gesamten Großhirns und macht streng an der Markrindengrenze Halt. Im Bereich der mit bloßem Auge erkennbaren rundlichen Pigmentverdichtungen ist eine zahlenmäßige Zunahme der perivaskulären Zellmanteile vorhanden. Oft liegen die Zellen dort etwas dichter und ab und zu auch in mehr als 1—2schichtigen Ringen. Jedenfalls, das sei ausdrücklich betont, läßt sich nirgends mit absoluter Sicherheit ein echtes infiltrierendes Wachstum von diesen sekundären Geschwulstzentren unter Zerstörung von Hirnsubstanz außerhalb des kompakten Knotens sicherstellen. Kleinhirns substanz, Stammganglien Mittelhirn, Brücke, Medulla oblongata sowie das Rückenmark werden nirgends von Tumor durchwachsen. Obgleich die leptomeningeale Scheide von Brücke und Rückenmark, besonders in der Fissura med. ant., von einer lockeren, aber breiten Tumorzellbrut durchsetzt ist, bleibt die Nervensubstanz selbst frei. Längs der tangential verlaufenden Gefäßbindegewebsräume zwischen der glösen Randzone und den großen Fasersträngen der ventralen oberen Brückenregion sind einzelne pigmentierte Tumorzellen eingewandert und dann anscheinend stecken geblieben. Im Stroma des Plexus chorioides liegen einzelne melaninpigmenthaltige, große, polygonale Zellen, denen man in ihrer Einzahl nicht ansehen kann, ob sie echte Tumorzellen sind. Die Gliafaserreaktion des dem Tumor anliegenden Hirngewebes ist etwa die gleiche wie im ersten Fall. Auch hier findet sich Pigmentphagocytose durch Makrogliazellen: Ganglienzellveränderungen treffen wir nur im Bereich der Pigmentverdichtungsbezirke der Hirnrinde an, manchmal in ausgehntem Maße, wobei in einem Gesichtsfeld bei starker Vergrößerung 1—2 geschrumpfte, basisch anfärbbare Ganglienzelleichen liegen. Melaninpigmentspeicherung in den Ganglienzellen ist sicher nachweisbar, aber längst nicht in dem

ausgedehnten Maße, wie sie in der Substantia nigra gefunden wurden, und in unregelmäßigerer Anordnung.

Wir haben also hier eine kompakte melanotische Tumorbildung vor uns neben einer diffusen Pigmentgeschwulstaussaat über die weichen Häute, und von dort aus wiederum Eindringen längs der perivascularären

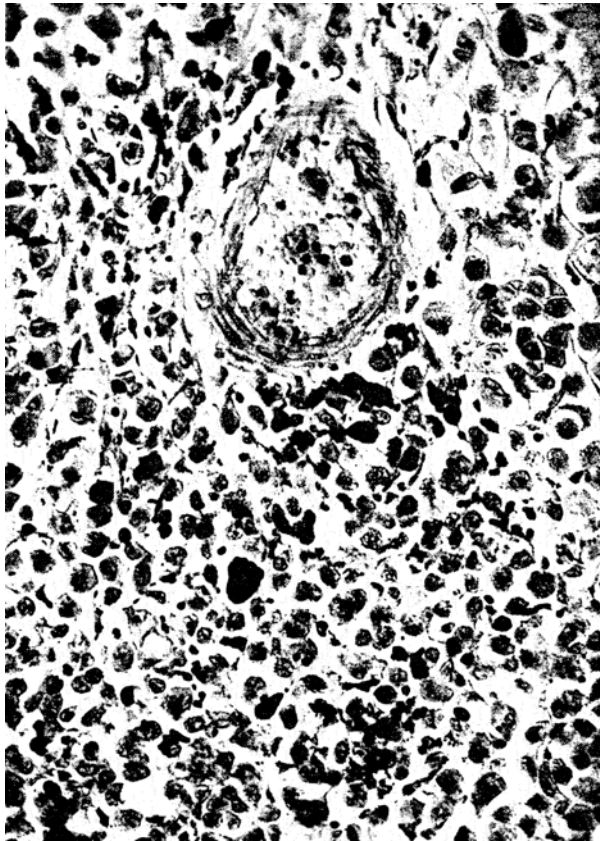


Abb. 6 (S. Nr. 1498, 37). Leptomeninx eines Sulcus, Paraff., Häm.-Eos., 375 ·. Epitheliale Lagerung der polymorphen Tumorzellen. Melaninpigment in großen, den Kern zum Teil überdeckenden Klumpen, teils feinkörnig (bei dieser Färbung nicht zum Ausdruck kommend).

Gefäßräume in das Gehirn. An dem Primärsitz im Gehirn ist nicht zu zweifeln, und wir glauben auch nicht fehlzugehen, wenn wir den ersten Beginn der Wucherung in die Leptomeninx des linken Stirnpols verlegen.

Als Mutterboden der melanotischen Geschwülste der weichen Häute sind allgemein die spindelig verzweigten „Chromatophoren“ angesehen worden, die dort besonders an der Hirnbasis und an der Vorderfläche von Brücke und verlängertem Mark von der Pubertät ab angetroffen werden (Virchow, Obersteiner, Broniatowski). Golmann und Farnell und

Globus haben sie schon bei ganz jugendlichen Individuen gesehen. Im höheren Alter können sie an Zahl und Pigmentgehalt zunehmen und sich bis zu makroskopisch erkennbaren Hyperplasien anreichern (*Virchow*). Sie wurden früher wie die „Melanophoren“ der Cutis für bindegewebiger Herkunft gehalten, mußten also den Pigmentgehalt phagocytär erworben haben. Da aber der Leptomeninx keine pigmentbildende Epidermis zur Verfügung stand, war man zu der peinlichen Annahme einer Keimversprengung (*Hirschberg*) oder auf eine überlieferte Befähigung zur Pigmentbildung (*Stoerck*) als Erklärung angewiesen.

Inzwischen sind von seiten der Embryologie, der experimentellen Biologie und pathologischen Anatomie zahlreiche tierexperimentelle und klinische Erfahrungen zusammengetragen worden, die die Abstammung der Leptomeninx und der darin stets vorhandenen verzweigten Pigmentzellen von dem Neurektoderm sehr wahrscheinlich machen. Schon *Weidenreich* hat in seiner Monographie betont, daß die bei Amphibien und Fischen viel weiter verbreitete flächenhafte Pigmentierung „sich fast sklavisch an das Zentralnervensystem hält“, und sprach die Vermutung aus, daß „die Pigmentzellen ektodermaler Herkunft wären und sich aus der Zellmasse des Verschußgebietes des Neuralrohres . . . lösten, um sich von da aus im Organismus auf bestimmten Wegen auszubreiten“. *Weidenreich* hatte diese Überzeugung aus vergleichenden Untersuchungen an Amphibien und Fischen gewonnen, bei denen eine ausgedehnte flächenhafte cutane und perineurale Pigmenthülle vorhanden ist, die in nahe, zum Teil noch ungeklärte Beziehung zu den Kopf- und Hautsinnesorganen tritt, und auf Analogien bei den höheren Wirbeltieren verwiesen. *Snessarew* und *Golmann* haben in Flächenuntersuchungen der menschlichen Pia die auffallend innigen Beziehungen der Pigmentzellen zu den Nervenfasergeflechten besprochen, die mit ihren Fortsätzen „alle Biegungen des Nerven wiederholten“. *Snessarew* nimmt an, daß „die Pigmentzellen der Nervenbündel sich nicht gemeinsam mit den Nervenfasern entwickeln, sondern sie stammen aus den jenen verwandten Zellelementen, d. h. sie sind ihrer Natur nach ektodermale, möglicherweise neuroblastoide Zellen“. Die Implantations- und Transplantationsversuche von *Harvey*, *Burr* und *v. Campenhout* sowie *Raven* an Fröschen und Triton taeniatus-Keimen haben nun ergeben, daß die Ganglienleistenzellen sich wahrscheinlich am Aufbau aller 3 Rückenmarkshäute beteiligen und daß die Leptomeninx ausschließlich oder vorwiegend aus Ganglienleistenmaterial, die Dura vorwiegend aus dem mesodermalen Mesenchym der Sklerotome gebildet wird. *Harrison* und *Harvey* und *Burr* setzen die Zellen der Pia-Arachnoidea den *Schwannschen* Zellen der peripheren Nerven gleich, die nach ihren Exstirpationsversuchen ebenfalls von der Neuralleiste abstammen. *Raven*, der diese Versuche als technisch nicht ganz einwandfrei bezeichnet, möchte eher das Neuralrohr selbst als Ursprungsort annehmen. Dagegen ist ihm die Herkunft der cutanen Pigmentzellen aus der Rumpfganglienleiste sicher (*Dushane*).

Von pathologisch-anatomischer Seite hat *Oberling* 1922 einen kühnen Vorstoß gegen die vorherrschende Meinung gewagt, indem er die Leptomeninx als neurektodermaler Natur erklärte und sie den *Schwannschen* Zellen des peripheren Nervensystems gleichsetzte. Er hatte sich in seiner Begründung vorwiegend von der Intuition bei der morphologischen Betrachtung der in ihr vorkommenden Geschwülste leiten lassen. Die verschiedensten zusammen auftretenden Geschwulstbildungen an Meningen und peripherem Nervensystem bei der *Recklinghausenschen* Krankheit sowie das Vorkommen von Pigmentzellen, wie daraus aufgebauten Geschwülsten in Leptomeninx und Haut schienen ihm das beste Beispiel für die Einheitlichkeit des „grand système trophique neuro-épidermique“. Durch die schönen Untersuchungen von *Masson* und *Feyrter* ist nun auch die Nervennatur der Naevi pigmentosi erhärtet worden. Die Frage, ob die Naevuszellen den *Schwannschen* Zellen (*Masson*) oder den Zellen des Endoperineuriums (*Feyrter*) gleichzusetzen sind, ist hier gleichgültig. Nachgewiesen ist, daß die Naevuszellen unter anderem auch Melaninpigment bilden können, und *Ewing*, der sich frühzeitig für die *Massonsche* Lehre entschieden hat, sieht in den Naevuszellen und den „Chromatophoren“ der Cutis verschiedene Entwicklungsstadien der gleichen Zellart. Diese Auffassung hat *Ribbert* von jeher vertreten, wenn er auch die „Chromatophoren“ für bindegewebiger Natur, allerdings als Zellen besonderer Art hielt.

Wir sind weit davon entfernt, aus diesen hier vorgetragenen Forschungsergebnissen zu weittragende Schlüsse zu ziehen, zumal die Herkunft der pialen „Chromatophoren“, nach der wir fragten, experimentell nicht verfolgt worden ist und aus technischen Gründen auch schwerlich erforscht werden kann. Die Brücke müssen wir im Analogieschluß bauen, dem ein hoher Grad von Wahrscheinlichkeit zukommt. Fest steht, daß beim Aufbau der Haut und der Hüllen des zentralen und peripheren Zentralnervensystems verwandtes Bildungsmaterial verbraucht wird, welches vorwiegend der Neuralleiste entstammt. Diese Zellen aus dem Neuralleistegebiet, mögen sich ihnen nun notwendigerweise mesenchymale Elemente beimengen (*Hueck*), sind sicher der Pigmentbildung fähig, und das gemeinsame Vorkommen von Pigmentgeschwülsten in Haut und weicher Hirnhaut ist förmlich ein Indizienbeweis dafür (*Oberling*, *Bailey*).

Als Grundlage dieser anscheinend auf zwei Organsysteme verbreiteten Geschwulstbildung muß man eine Störung in der Differenzierung des Neuralrohres annehmen, die in die Frühembryonalperiode zu verlegen ist (*Oberndorfer*, *Berblinger*), wofür schon der angeborene Charakter spricht. In dieser Hinsicht sind die Fälle von multiplen Geschwülsten der Gehirn- und peripheren Nerven und der Meningen vom Bild des Neurinoms interessant (*Recklinghausensche* Krankheit) (*Agostini*, *Bielschowsky* und *Rose*, *Foerster* und *Gagel*, *Bailey* und *Herrmann* [s. dort Literatur]), die häufig mit zahlreichen pigmentierten Hautgeschwülsten

und in einem anderen Falle *Foersters* mit einer eigenartigen diffusen, als „Schwannose“ bezeichneten Zellwucherung des Gehirns verbunden waren. Alle diese Fälle leiten zur Annahme eines gemeinsamen embryonalen Ursprungs hin.

Die Herleitung der klassischen Fälle von primären melanotischen Geschwülsten der weichen Häute ohne anderweitige Pigmentgeschwülste bereitet nach dem gesagten keine Schwierigkeit. Das Ursprungsmaterial ist in der Leptomeninx kraft seiner Abstammung vorhanden, mag man nun die Meinung vertreten, die Geschwülste entstammten den fertigen „Chromatophoren“ oder Zellkomplexen, die die Fähigkeit zur Entwicklung in dieser Richtung in sich tragen.

Da die primären melanotischen Geschwülste des Gehirns ihren Ausgang von der Leptomeninx nehmen, müssen sie mit dieser auch in Verbindung stehen. Die Fälle *Minelli*, *Pick-Hirschberg* und *Schmid* mit isolierten Tumorknoten in der Hirn- bzw. Rückenmarksubstanz ohne Beziehung zur Leptomeninx wurden darum zum Teil schon von *Obern-dorfer* als nicht primär abgelehnt und sollen auch bei uns keine Aufnahme finden. *Weimann* hat den einen hier hergehörigen Fall selbst als metastatisch aufgefaßt. Weiter hat *Lenče* eine Reihe von Veröffentlichungen in seine Monographie aufgenommen, wo nebenher Metastasen in den verschiedensten Organen vorhanden waren (*Jakob. Foot-Zeek* [2. Fall], *Baumecker*, *Hassin* und *Basson*, *Pol*, *Ehnmark* und *Jakobowsky* und *Görög*). Wir möchten diese als allgemeine Metastasierung eines unbekannt gebliebenen Primärtumors deuten. Hierher möchten wir auch den Fall *Boits* rechnen, wo eigenartige makroskopisch erkennbare „Pigmentherde“ in Leber und Milz vorhanden waren. *Pol* gibt in seinem Fall die Möglichkeit einer Metastase selbst zu.

Wir kennen selbst die Schwierigkeit der Nachspürung des Primärtumors und erinnern uns unter anderen eines kürzlich beobachteten Falles aus unserem Sektionsgut (S. Nr. 1662/38), wo kleine etwa hirse-korngroße schwach pigmentierte Tumorknoten in der Hirnrinde gelegen waren, von denen aus eine örtlich begrenzte Geschwulstaussaat in die Leptomeninx erfolgt war. Mit Mühe stellten wir eine ganz feine Narbe an der linken Wange fest. Die Nachforschung ergab, daß dort vor 2 Jahren eine Probeexcision aus einem kleinen Pigmentnaevus gemacht worden war, der plötzlich einsetzendes Wachstum gezeigt hatte. Auf Grund der histologischen Diagnose Melanosarkom war die Stelle nachbestrahlt worden und unscheinbar geworden.

Keine Bedenken haben wir in den Fällen, wo der Tumor von der Dura ausging (*Lindboom*, *Koelichen*). Wir erinnern nur an die dort vorkommenden Meningiome, die von der Leptomeninx abstammen (*M. B. Schmidt*, *Cushing*, *Bailey* usw.).

Oben wurde schon kurz berührt, daß die primären melanotischen Geschwülste des Gehirns neben einer diffusen Durchwucherung der Leptomeninx meist einen einzelnen oder mehrere flache größere Knoten-

bildungen zeigen, und daß von diesen aus sehr wahrscheinlich der Ausgang der Geschwulstausbreitung erfolgt ist. In solchen Fällen mit flachen, sich aus der diffusen Tumorbildung heraushebenden Knotenbildungen (*Virchow, Schopper* usw.) ist die Frage der multizentrischen Geschwulstentstehung erhoben worden, deren Bejahung beim Vergleich mit der häufig in Mehrzahl vorkommenden Naevi der Haut keine Bedenken im Wege stehen. Da man sich die diffuse Ausbreitung der Geschwulstzellen in dem lockeren Maschenwerk der Leptomeninx wie in einer Gewebekultur vorstellen kann, ist ebensogut eine unizentrische Entstehungsart annehmbar, wobei an einzelnen Stellen besonders guter Wachstumsbedingung knotige Verdichtungszone auftreten.

Man hat sich bemüht, die melanotischen Tumoren der weichen Häute auf cytomorphologische Unterschiede in bezug auf Zellform und Wachstumsart sowie Zellfunktion zu untersuchen (*Schopper, Boit*). In der Tat gibt es Geschwulstformen, die vorwiegend aus mehr oder weniger spindelligen „Chromatophoren“ aufgebaut sind (*Virchow, Stoerck, Thorel* usw.), während in anderen Fällen der polygonale epitheliale Zelltyp vorherrscht (*Sternberg, Lua, Björneboe* u. a., unsere beiden Fälle). *Virchow* hat in seinem Fall von der einfachen Wucherung von „Chromatophoren“ bis zur echten Geschwulst von sarkomatösem Bau Übergänge gesehen.

Wir hatten die glückliche Gelegenheit, das von *Virchow* 1859 untersuchte und seitdem museal aufbewahrte Gehirn in einigen Proben zu unserer Kontrolle zu untersuchen. Der diffuse melanotische Charakter der Geschwulstbildung war makroskopisch nicht mehr so deutlich, da das Pigment außerhalb der besonders dunklen Stellen „stärkerer Wucherung“ ausgebleicht und nur mikroskopisch erkennbar war. Neben Bildern, die wie *Virchow* schreibt, den Charakter eines Spindelzellsarkomes tragen, finden sich besonders in den Sulci des Kleinhirns — das *Virchow* nicht untersucht hatte — Stellen, wo polygonale schwach pigmentierte Zellen in epithelialer Lagerung das Bild beherrschen.

Es finden sich also auch hier wie in den anderen Fällen Zellen eines anderen Aussehens, denen man die Tumornatur nicht absprechen kann. *Akelaitis* hat in seinem Fall 8 verschiedene Formen von „Melanoblasten“ unterschieden, die den fließenden Übergang von großen polygonalen, kaum oder nur gering pigmentierten Zellen bis zu den ausgereiften „Chromatophoren“ darstellen. Schwierigkeit hat die Einordnung von abgerundeten Zellen mit mächtigem Pigmentgehalt in grober Körnelung bereitet. *Stoerck* hielt diese merkwürdigerweise für besonders jugendliche Entwicklungsstadien der Pigmentzellen, während andere (zuletzt *Gerstel*) diese als Adventitialzellen der Gefäße ansprachen, die Pigment phagocytär gespeichert hätten. Wir geben zu, daß es im Einzelfall schwierig, ja unmöglich ist, mit Pigment erfüllte Histiocyten oder Gliazellen von stark pigmentierten abgerundeten Tumorzellen zu unterscheiden (*Lua, Matzdorff*). Wir müssen aber bedenken, daß der Melaninpigmentstoffwechsel gewöhnlich ein träger ist. Wie weit bindegewebige Elemente

Pigmentvorstufen zu sichtbarem Pigment verarbeiten können, ist durchaus noch strittig. Halten wir uns zum Vergleich die Bilder einer Meningealcarcinose vor Augen, die dem gleichen Ausbreitungstyp längs der vorgebildeten perivaskulären Räume folgen kann, ohne daß im allgemeinen eine Reaktion des Gefäßbindegewebes erfolgt (*Grund, Siefert, Heinemann*), dann möchte man sich eher mit *Ribbert* entscheiden, der diese runden Zellformen mit grobscholligem tiefem Pigmentgehalt in der Haut für Absterbezeichen der Pigmentzelle hielt und diese Erscheinung mit der absterbenden Amöbe verglich.

Das Erscheinungsbild dieser Tumoren in verschiedenen Zellformen ist nicht allein mit Atypie (*Lenče*) zu erklären. Wenn man die Zellen von einem verschiedenen Reifegrad aus betrachtet, werden die polymorphen Bilder verständlich, und man ist nicht erstaunt, wenn der Aufbau aus typischen „Chromatophoren“ nicht immer anzutreffen ist.

Boit hat gemeint, daß die primären melanotischen Tumoren der weichen Häute sich von denen der Haut und des Auges durch eine mantelförmige Gruppierung der Tumorzellen um die Gefäße unterscheiden. Doch ist diese Eigenart von *Lua* bestritten worden und sie scheint tatsächlich in der echten Form sehr selten zu sein. Immerhin hat *Omodei-Zorini* in seinem Falle Bilder gesehen, die einem pigmentierten Meningeom gleichen. Das ist insofern auch für uns bemerkenswert, als *Bailey* den an sich farblosen sarkomatösen Tumoren der Leptomeninx stets einen gewissen Melaninpigmentgehalt zuschreiben möchte, wenn man nur danach sucht. *Globus*, der sich in seiner letzten Abhandlung über die meningealen Tumoren ziemlich scharf gegen *Oberlings* Auffassung von der neurektodermalen Abstammung der Leptomeninx und ihrer Tumoren ausgesprochen hat und diese für bindegewebiger Natur hält, bildet in einem Fall von sog. Meningeoma omniforme „melanoblastic areas“ ab, die ihm doch ein gewisses Zugeständnis an die neurektodermale Genese abnötigen.

Foot und *Zeek* haben in ihrem Fall mit der *Rogersschen* Versilberung Nervenfasern zwischen dem Tumorgewebe dargestellt und betrachten dies als eine Stütze der *Massonschen* Lehre. Wir haben weder mit dieser sehr schönen und einfachen Methode, noch mit der *Stöhrschen* Versilberung nach *Groß-Schultze*, noch mit der von *Snessarew* verwandten *Cajalschen* Modifikation in der Leptomeninx Nervenfasern im Schnitt darstellen können. (Die Flächenuntersuchung war allerdings wegen der Dicke der Leptomeninx nicht durchführbar.) Wir glauben auch nicht, daß man durch Nervenfaserdarstellung in diesen Tumoren das Problem fördern kann, denn die Tumorzellen wuchern hier ebenso wie in den Naevuszellnestern sicher für sich allein.

Die primären melanotischen Tumoren der weichen Häute sind verschieden benannt worden wie: Melanom, Melanosarkom, Chromatophorom, Melanocytyblastom. *Grahl* sprach in seinem Fall, der unserem

ersten entspricht, geradezu von einem diffusen Naevus der weichen Hirnhäute.

Es widerstrebt uns, die Bezeichnung Sarkom auf die Tumoren des Gehirns und seiner Häute anzuwenden, da diese den klinisch konventionellen Begriff der Bösartigkeit in sich schließt (*Fischer-Wasels*). Hämatogene Metastasen kommen jedoch dort allem Anschein nach nicht vor (*Folke-Henschen*). Der modernen Nomenklatur folgend, würde man diese Geschwülste als melanotisches Meningoblastom (*Oberling*) oder als melanotisches Meningeom (*Globus*) bezeichnen. Wir glauben, daß mit der von *Lubarsch* eingeführten und begründeten Bezeichnung Melanocytoblastom diese Tumorart einstweilen genügend charakterisiert ist. Die im zweiten Fall knotige und an einer Stelle infiltrierende Eigenschaft wäre durch die Hinzufügung „rasch wachsend“ gekennzeichnet. Wir legen großen Wert darauf, diese Tumoren als Melanocytoblastome der weichen Hirnhäute zu bezeichnen, da sie von dort ihren Ausgang nehmen.

Zusammenfassung.

Es wird über zwei Fälle von primärem Melanocytoblastom der weichen Hirnhäute berichtet.

Im ersten Falle, bei einem 4jährigen Knaben, handelt es sich um eine diffuse Geschwulstinfiltration der weichen Häute, vor allem von Groß- und Kleinhirn, weniger der spinalen Leptomeninx mit Einwachsen des Tumors längs der Gefäßscheiden in die Hirnsubstanz der Rinde und der großen Ganglienzellgruppen des Mittelhirns, der Brücke und Medulla oblongata. Als Reaktion des anliegenden Nervengewebes fanden sich Gliafaservermehrung, Melaninspeicherung in Endothel, Glia- und Ganglienzellen, sowie schwere Ganglienzellschädigungen bis zum Absterben, die auf Anoxämie infolge Drosselung der Gefäße durch die Tumordinfiltrate gedeutet wurden. Daneben bestanden zahlreiche gutartige pigmentierte Hautnaevi und eine Spaltbildung des Kleinhirnhirnwurms. Es wird angenommen, daß es sich um eine multiple Geschwulstbildung auf dem Boden einer Entwicklungsstörung des Neurektoderms handelt.

Der zweite Fall betrifft ein 15jähriges Mädchen mit hühnereigroßem schwarzen, der Leptomeninx des Stirnhirns breit anliegendem Geschwulstknoten, der die Hirnsubstanz infiltrierte, und mit diffusem Fortwachsen über die Leptomeninx von Gehirn Rückenmark, sowie mit Einwachsen längs der Gefäßscheiden in die Hirnrinde, in letzteren ohne sicheres echtes infiltrierendes Wachstum. Die Reaktionen des anliegenden Nervengewebes waren dem ersten Fall ähnlich.

An Hand von experimentell-embryologischen und pathologisch-anatomischen Untersuchungen der vorliegenden Literatur wird die Histiogenese dieser melanotischen Tumoren besprochen und ihre Entstehung aus neurektodermalem Bildungsmaterial wahrscheinlich gemacht.

Literatur.

- Akelaitis, I. E.*: Amer. J. Path. 11, 591 (1935). — *Bailey, P.*: Die Hirngeschwülste. Stuttgart: Ferdinand Enke 1936. — *Bailey, P. and P. C. Bucy*: Amer. J. Cancer 15, 15 (1931). — *Bailey, P. u. H. Cushing*: Gewebsverschiedenheit der Hirngliome. Jena: Gustav Fischer 1930. — *Bailey, P. and I. D. Herrmann*: Amer. J. Path. 14, 1 (1938). — *Bell, F. E.*: Ref. Zbl. Neur. 60, 472 (1931). — *Benedek, A.*: Dtsch. Z. Nervenheilk. 142, 153 (1937). — *Berblinger, W.*: Virchows Arch. 219, 328. — *Blasi, A., de*: Pathologica (Genova) 22, 606 (1930). — *Björneboe, M.*: Frankf. Z. Path. 47 (1937). — *Boit*: Frankf. Z. Path. 1, 248 (1907). — *Broniatowski*: Inaug.-Diss. Zürich 1911. — *Cushing, H.*: Intrakranielle Tumoren. Berlin: Julius Springer 1935. — *Dieckmann, H.*: Virchows Arch. 275, 785 (1929). — *Duret*: Arch. Physiol. normale et path. 6 (1874). — *Dushane, G. P.*: J. of exper. Zool. 72, 1 (1935). — *Ehnmark u. Jakobowsky*: Zbl. Path. 39, 136 (1937) Ref. — *Esser*: Dtsch. Z. Nervenheilk. 32, 118 (1906/07). — *Ewing, I.*: Brit. med. J. 1930 II, 852. — *Farnell, F. I. and I. H. Globus*: Arch. of Neur. 25, 803 (1931). — *Feyrter, F.*: Virchows Arch. 301, 417 (1938). — *Foerster, O. und O. Gagel*: Z. Neur. 138, 339 (1932); 151, 1 (1934). — *Folke-Henschen*: Verh. dtsch. path. Ges. 1934. — *Foot, N. Ch.*: Virchows Arch. 286, 446 (1932). — *Foot, N. Ch. and P. Zeek*: Amer. J. Path. 7, 605 (1931). — *Frank, E.*: Inaug.-Diss. München 1903. — *Garcin, M. M. R. u. Mitarb.*: Revue neur. 40, II, 828 (1933). — *Gerstel, G.*: Frankf. Z. Path. 52, 382 (1938). — *Globus, H. I.*: Arch. of Neur. 38, 667 (1937). — *Golmann, S. W.*: Z. Neur. 135, 323 (1931). — *Grahl, F.*: Beitr. path. Anat. 39, 66 (1906). — *Grund, G.*: Dtsch. Z. Nervenheilk. 31, 283 (1906). — *Hamill, R. and T. Rothstein*: Tr. Chicago Path. Soc. 7, 266 (1907/09). — *Hamperl, H.*: Virchows Arch. 286, 811 (1932). — *Harrison R. G.*: J. comp. Neur. 37, 123 (1924). — *Hurvey, S. C., H. S. Burr and E. van Campenhout*: Arch. of Neur. 29, 683 (1933). — *Heilmann, P.*: Zbl. Path. 52, 369 (1931). — *Heinemann*: Virchows Arch. 205, 418 (1911). — *Hesse*: Beitr. path. Anat. 71, 705 (1923). — *Hirschberg, A.*: Virchows Arch. 186, 229 (1906). — *Hueck, W.*: Handbuch der allgemeinen Pathologie Bd. 3, S. 298, Abt. II. — *Kaulbach, I.*: Inaug.-Diss. Marburg 1906. — *Kiel, E.*: Zbl. Path. 33, 393 (1923). — *Koelichen, I.*: Z. Neur. 31, 174 (1916). — *Lackerbauer, I.*: Z. Neur. 144, 284 (1923). — *Lauche, A.*: Ref. Münch. med. Wschr. 1938 I, 194. — *Lené, P.*: Lubarsch-Ostertag Erg. 32, 48 (1937). — *Lindbom*: Zit. nach Schopper. — *Lua, M.*: Arch. f. Psychiatr. 53, 895 (1914). — *Lubarsch, O.*: Med. Klin. 1920 I, 195. — *MacLachlan, W. W. G.*: J. med. Res. 29, 433 (1913). — *Matzdorff, P.*: Z. Neur. 81, 263 (1923). — *Neuburger*: Zbl. Neur. 38, 480 (1924). — *Oberling, Ch.*: Bull. Assoc. franç. Etude Canc. 15 (1922). — *Obersteiner*: Med. Jahrb., S. 231 (1877). — *Omodei-Zorini, A.*: Virchows Arch. 250, 566 (1924). — *Pfeijer, R. A.*: Die Angioarchitektonik der Hirnrinde. Berlin: Julius Springer 1928. — *Pick, L.*: Berl. klin. Wschr. 1906 I, 884. — *Raven, C. D.*: Arch. Entw.mechan. 134, 122 (1936). — *Rindfleisch, W.*: Dtsch. Z. Nervenheilk. 26, 175 (1904). — *Ribbert, H.*: Beitr. path. Anat. 21, 471 (1897). — Geschwulstlehre. 1914. — Zbl. Path. 29, 273 (1918). — *Rokitnisky*: Wien. allg. med. Ztg. 1861, 113. — *Santa, K. v.*: Z. Neur. 154, 663 (1936). — *Schmül, A. I.*: Frankf. Z. Path. 33, 371 (1926). — *Schopper*: Frankf. Z. Path. 13, 77 (1923). — *Siefert, E.*: Arch. f. Psychiatr. 36, 720 (1903). — *Snessarew, P.*: Z. Anat. 90, 768 (1929). — *Z. Zellforsch.* 9, 683 (1929). — *Sternberg*: Verh. dtsch. path. Ges. Karlsbad 1902, S. 167. — *Stoerck, O.*: Wien. klin. Wschr. 1904 I, 184. — *Stöhr*: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 4, II, 1928. — *Thorel, Ch.*: Münch. med. Wschr. 1907 I, 725. — *Törne, F.*: Klin. Wschr. Ref. 1938 I, 828. — *Virchow, R.*: Virchows Arch. 16, 180 (1859). — *Weidenreich*: Z. Morph. u. Anthropol. 2, 59 (1912). — *Weimann, W.*: Z. Neur. 85, 508 (1923).