

Aus dem Hirnforschungsinstitut der Kgl. ung. Franz Josef-Universität in Szeged. (Vorstand: Prof. Dr. D. Miskolczy.)

Zur Kenntnis der diffusen melanotischen Geschwülste der weichen Hirnhaut.

Von
Dr. Á. Benedek.

Mit 3 Textabbildungen.

Symptomatologische Eigenarten haben es veranlaßt, über die Klinik dieses Falles bereits früher kurz zu berichten (Tokay¹). Diese Eigenarten bestanden im Auftreten von Greif-, Saug- und tonischen Halsreflexen beim Verlauf unter einem meningoencephalomyelitischen Krankheitsbilde. Bezüglich Einzelheiten der Krankengeschichte verweisen wir auf die frühere Veröffentlichung.

Bei der 20jährigen J. J. beherrschten meningeale Reizerscheinungen sowie cerebrale und spinale Ausfalls- und Reizsymptome den Krankheitsverlauf. Erwähnt seien folgende Erscheinungen: Erbrechen, epileptiforme Anfälle, allgemeiner Tremor, Augenmuskel- und Gehörstörungen, Opticusatrophie, Sprach- und Schluckbeschwerden, Steifigkeit der Wirbelsäule. An den unteren Extremitäten bestanden Areflexie, Hypotonie und Lagegefühlsstörung. Greif- und Saugreflex, sowie tonische Halsreflexe wurden beobachtet. Es wurde im Hinblick auf eine frühere luische Infektion, trotz negativen Ausfalles der WaR. sowohl im Blut als auch im Liquor, die klinische Diagnose einer Meningoencephalitis luica gestellt. Die Kranke starb am 14. XII. 1932, etwa $\frac{1}{2}$ Jahr nach Auftreten der ersten Krankheitszeichen. Außer einem bohnen großen behaarten Pigmentnaevus am rechten Oberarm fanden sich keine Mißbildungen bzw. Geschwülste der Haut.

Vom Obduktionsprotokoll (Pathologisches Institut: Prof. Dr. J. Baló) sei erwähnt, daß außer älteren tuberkulösen Lungenveränderungen eine hypostatische Pneumonie, beiderseitige eitrige Salpingitis, Cystitis und Splenitis gefunden wurden.

Makroskopischer Befund des Centralnervensystems: Die weiche Haut ist über der ganzen Großhirnoberfläche verdickt und fast überall grau bis schwarz verfärbt. Auch auf dieser dunklen Unterlage heben sich einzelne etwa hirsekorn- bis linsengroße Bezirke durch ihre besonders dunkle Farbe hervor. Von der Verfärbung sind nur wenige bis kronenstückgroße Gebiete, besonders in der Nähe der Fissura pallii, frei. Die makroskopischen Verhältnisse entsprechen so weitgehend den Abb. 1 und 2 eines von Lackerbauer² veröffentlichten Falles, daß wir auf die Wiedergabe eigener Makroaufnahmen verzichten können.

¹ L. Tokay: Psychiatr.-Neurol. Wschr. 1933, 14. — ² J. Lackerbauer: Z. Neur. 144, 287 u. 288 (1933).

Auf der Hirnbasis stechen die Tractus olfactorii durch ihre normale weiße Farbe von der Umgebung ab.

Auf Frontalscheiben sieht man, daß unterhalb der braunen Pia auch das Rindenband grau verfärbt ist. Meistens erkennt man einzelne bis reiskorn-große Flecken; diese fließen besonders in den basalen Abschnitten zusammen.

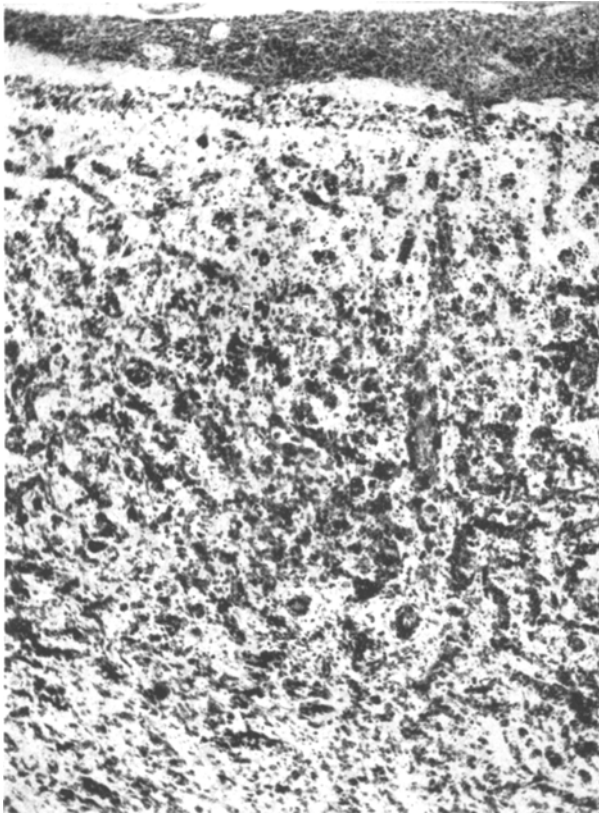


Abb. 1. Weiche Haut durch Geschwulstzellen infiltriert; diese enthalten nur teilweise Pigmentkörnchen. Zwischen Pia und Rindenoberfläche Exsudat. An der Rindenoberfläche mehrere Reihen pigmenthaltiger Geschwulstzellen. In den Gefäßwänden der Rinde sowie verstreut im Nervengewebe runde, pigmentgefüllte Geschwulstzellen. Toluidinpräparat. Vergrößerung 80fach.

Unterhalb der nicht pigmentierten Bezirke der dorsalen Hemisphärenoberfläche fehlt auch die Verfärbung der Rinde. Auf der Basis ist die Gegend der Substantia perforata anterior leicht verfärbt. Kleine braune Flecken sieht man auch im Pulvinar. Hingegen ist der Schweifkern frei von Pigment. Die Seitenventrikel sind mäßig erweitert.

Die mikroskopische Untersuchung überzeugt uns davon, daß die Verdickung und Verfärbung der Pia durch eine Infiltration mit teilweise pigmenthaltigen Geschwulstzellen bedingt ist (Abb. 1). Die Geschwulstzellen finden sich

in einer mehr oder weniger breiten Lage direkt über der Rinde, nur stellenweise sieht man zwischen dieser und der Geschwulstschicht ein strukturloses Exsudat. Die Geschwulstzellen sind gegen die Oberfläche zu meistens weniger dicht gelagert, stellenweise ist ihre Schicht von zellreichem, aber Tumorzellen kaum enthaltendem pialem Gewebe überzogen. In der breiten Tumorzellage sind die meisten Zellen frei von Einlagerungen. Pigment findet sich meistens nur in den äußeren Zellschichten.

Auf Perdraupräparaten sieht man, daß die Tumorelemente überall in einem Maschenwerk mesenchymaler Fasern liegen (Abb. 2). In diesem Faserwerke lassen sich mit der Mallory-Färbung außer in den Gefäßwänden nur verhältnis-

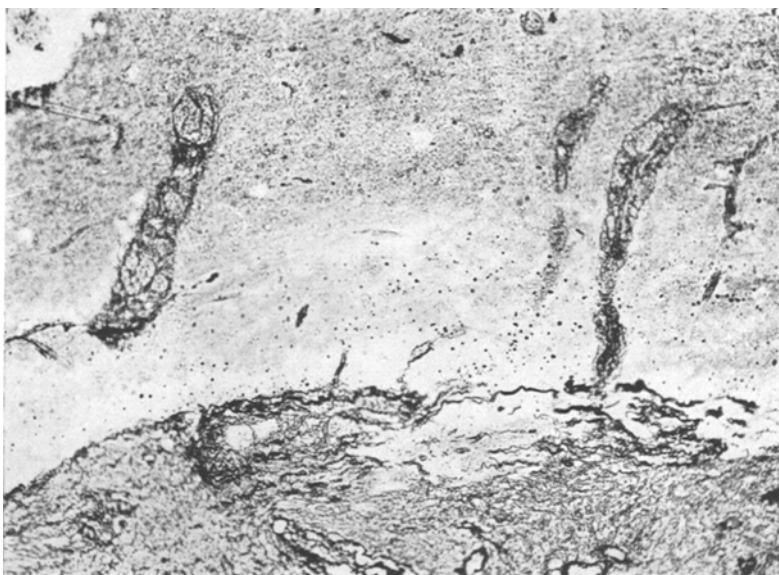


Abb. 2. Hirnbasis, Gegend der Substantia innominata. In der geschwulstinfiltrierten Pia sowie in den erweiterten Adventitien intracerebraler Gefäße reichliches mesenchymales Netzwerk. Perdraus Silberimprägnation für Darstellung mesenchymaler Fasern. Vergrößerung 80fach.

mäßig wenige, meistens zarte Kollagenfasern nachweisen; elastische Fasern fehlen zwischen den Geschwulstzellen völlig (Resorcinfuchsin).

Über die Rinde breiten sich die Geschwulstelemente auf zwei Wegen aus. Einmal bilden sie direkt auf der Oberfläche eine ein- oder mehrreihige Schicht, sodann finden wir sie in den Gefäßwänden sämtlicher Rindenschichten. Hinsichtlich der Verteilung der pigmentierten Gebiete können wir auf eine Lupenaufnahme Lackerbauers verweisen.

Sowohl auf der Rindenoberfläche, als auch um die Gefäße sind die Tumorzellen meist rund und, wenn sie Pigment einschließen, weitgehend den Körnchenzellen ähnlich (Abb. 1). Doch gibt es Bezirke, in welchen längliche Elemente das Pigment enthalten. Das Pigment fehlt nur in wenigen geschwulstzellinfiltrierten Rindenbezirken.

Das Pigment erscheint in ungefärbten Formolgefrierschnitten in verschiedenen Farbtönen des Braun, in Hämatoxylin-Eosin und van Gieson-Präparaten dunkelbraun, bei Toluidinfärbung dunkelgrün bis schwarz, in Silberpräparaten (besonders bei Anwendung der Kanzlerschen Mikroglamethode) schwarz und ist teils ganz fein, staubartig, teils in Form größerer Körnchen bis Tropfen verteilt. In Sudanpräparaten finden wir in den Geschwulstzellen der Pia sehr oft einige ziemlich feine rotgefärbte Körnchen, während solche in den Geschwulstinfiltraten des Nervengewebes seltener vorkommen. Die Verteilung der Lipoidsubstanzen ist somit gerade entgegengesetzt wie die des melanotischen Pigments.

In allen Rindenetagen finden sich verstreute, einzelne Geschwulstzellen, und zwar sowohl runde als auch mit Fortsätzen versehene; sie liegen zum Teil zweifellos außerhalb der Gefäßwände. Man kann naturgemäß auch nicht ausschließen, daß sie pigmenthaltige Gliazellen sind. In den pigmentfreien tumorinfiltrierten Gebieten sind die Geschwulstzellen zum Teil rund, mit geringem Plasmaleib, zum Teil haben sie einen polygonalen Plasmakörper nach Art der epitheloiden Zellen. Im übrigen sieht man keine Polymorphie; auch der Chromatinreichtum der Kerne wechselt innerhalb enger Grenzen. Diese sind meist ziemlich rund, mit mäßigen Chromatinmengen, doch gibt es oft auch pyknotische, dunkler gefärbte Kerne. Um die subcorticalen Gefäße breiten sich die Geschwulstelemente nur in wenigen Stellen aus; hier sind sie durchweg frei von Pigment. Das gleiche gilt für die wenigen perivascularären Tumorzellmäntel des Balkens.

Die Geschwulstinfiltration ergreift von den Gefäßwandschichten sowohl in der weichen Haut als auch in der Gehirnsubstanz nur die Adventitia, deren bindegewebiges Fasernetz erweitert ist (Abb. 2). Wie in der Pia, so ist auch in der Adventitia der intracerebralen Gefäße in erster Linie das silberaffine Gitterwerk vermehrt und erweitert, während die Kollagenvermehrung im Hintergrunde steht.

Von dickem Geschwulstgewebe umgeben ist die Chiasmagegend; dieses breitet sich auch auf die Gefäße des Chiasmas bzw. Tractus opticus aus. Von der Substantia perforata anterior aus ziehen geschwulstinfiltrierte Gefäße in die Substantia innominata, ins Putamen und in den Nucleus amygdalae.

In den ventrikelnahen Abschnitten des Sehhügels sind die meisten Gefäße von Tumorzellmänteln umhüllt, welche teilweise pigmenthaltig, teilweise frei von Pigment sind (Abb. 3). Sehr stark von pigmentierten Geschwulstelementen infiltriert ist die Gegend der Taenia thalami. Das reiche Gefäßnetz des Corpus mamillare ist durch eine starke Tumorzellinfiltration ausgezeichnet. Hier sind die Geschwulstzellen pigmentfrei.

Das Rückenmark ist von einem dicken Geschwulstzellmantel umgeben, welcher sich auch auf das vordere Medianseptum ausbreitet. Auf intramedulläre Gefäße lassen sich Geschwulstinfiltrate nur auf kurze Strecken vom Rückenmarkrand verfolgen. Pigment findet sich in den spinalen Tumormassen nirgends. Die Wurzeln sind in das Geschwulstgewebe eingebettet, ohne daß dieses in ihre Septen einbricht.

Das Nervengewebe selbst zeigt kaum Veränderungen, abgesehen davon, daß dort, wo die Rinde sehr stark von Geschwulstzellen infiltriert ist, die Architektur kaum mehr erkennbar ist. Im übrigen fehlen jedoch sicher als pathologisch verwertbare Ganglienzellveränderungen, sowie auch eine nennenswerte gliose

Reaktion. Nur im Tractus opticus ist es zur Bildung von gemästeten Gliazellen gekommen und in der weißen Substanz des Rückenmarks finden sich verstreute kleine Gliarosetten.

Der Befund läßt sich dahin zusammenfassen, daß es sich um eine diffuse, flächenhafte Geschwulstbildung in der weichen



Abb. 3. Wand des III. Ventrikels (*V*) mit Pedunculus (*Ped*) und Tractus opticus (*To*). Pia der Basis stark durch Tumorelemente infiltriert. Geschwulstzellen umhüllen die Gefäße des Sehhügels, vornehmlich aber der Taenia thalami und der grauen Substanz ventral vom Fornix (*F*). Toluidinpräparat.

Haut des Gehirns und des Rückenmarks handelt. An vielen Stellen greift sie auf die Nervensubstanz über, und zwar vornehmlich entlang der Gefäße, aber auch direkt von der Gehirnoberfläche her. Die Geschwulstinfiltration beschränkt sich meistens auf die Hirnrinde, im Mark ist sie unvergleichlich seltener zu finden. Gewisse Teile der Stammganglien, vornehmlich des Thalamus, sind mit in die Geschwulstbildung einbezogen. An

vielen Stellen findet sich in den pialen Geschwulstzellen ein Pigment, welches nach seinem Verhalten in ungefärbten und gefärbten Schnitten als Melanin angesehen werden muß. In den geschwulst-infiltrierten Gebieten der Großhirnrinde fehlt dieses Pigment nur selten, in der Marksubstanz stets, in den übrigen Gebieten ist es teilweise vorhanden, teilweise abwesend. Eine solide Geschwulst findet sich an keiner Stelle des Centralorgans.

Die Geschwulst wird durch folgende Eigenschaften gekennzeichnet: 1. Wachstum in der weichen Haut, mit Übergreifen auf die Nervensubstanz, 2. mäßiger Polymorphismus der Zellen und nur vereinzeltes Vorkommen von Mitosen, 3. Einlagerung von Melanin in einem Teil der Geschwulstzellen.

Aus diesen Eigenschaften ergibt sich die Diagnose eines diffusen melanotischen Tumors der weichen Hirnhaut. Bekanntlich kommen solche Tumoren sowohl als Metastasen, als auch als primäre leptomeningeale Geschwülste vor, im letzteren Fall entweder als Folge einer diffusen Ausbreitung solider Tumoren oder aber in rein diffuser Ausdehnung. Wenn in unserem Fall eine histologische Untersuchung der Haut und der inneren Organe auch unterlassen wurde, so glauben wir durch das Fehlen makroskopisch erkennbarer Geschwülste außerhalb des Nervensystems berechtigt zu sein anzunehmen, daß es sich um eine primäre Hirnhautgeschwulst handelt.

In der Haut fand sich nur ein Pigmentnaevus, der nicht als Ausgang einer Metastasenbildung angesprochen werden kann, da in den Krankengeschichten — Patientin war $\frac{1}{2}$ Jahr vor ihrem Tode auch in der Hautklinik — nirgends Verzeichnungen über dessen Wachstum zu finden sind. Aus dem Fehlen eines kompakten Tumors dürfen wir wohl auf eine primär diffuse Ausbreitung in der Leptomeninx schließen.

Hinsichtlich des Polymorphismus ist es beachtenswert, daß wir die melaninhaltigen Geschwulstzellen in zwei extremen Formen auffinden konnten, zwischen welchen es die verschiedensten Übergänge gibt. Das eine Extrem stellen die länglichen Elemente der Hirnrinde und multipolaren Zellen sowohl in der Pia, als auch im Nervengewebe, das andere die runden, körnchenzellähnlichen Elemente dar. Es liegt nahe anzunehmen, daß jene — wenigstens teilweise — Chromatophoren entsprechen, wenn sich auch nicht ausschließen läßt, daß speziell in der Hirnrinde Gefäßwandzellen,

ja vielleicht auch Mikrogliaelemente Melanin gespeichert haben. Die Genese der runden melanotischen Zellen läßt sich auf 2 Wegen vorstellen. Erstens besteht die Möglichkeit, daß sie durch eine Pigmentüberfüllung und Abrundung der polaren Elemente entstanden sind, sodann ist es auch möglich, daß die ursprünglich runden oder polygonalen melaninfreien Geschwulstelemente sekundär Pigment in ihren Zelleib aufgenommen haben. Abgesehen von diesem, mit dem Pigmentgehalt zusammenhängenden Gestaltreichtum der Geschwulstzellen, finden wir keinen ausgesprochenen Polymorphismus, weder hinsichtlich Größe und Form des Plasmas, noch hinsichtlich Größe und Chromatingehalt des Kerns.

Einer Bemerkung bedarf die Beziehung der Geschwulstzellen zum Bindegewebe. In der weichen Hirnhaut liegen sie in einem reichen Netzwerk mesenchymaler silberaffiner Fasern. Mit den spezifischen Kollagenmethoden (Mallory, van Gieson) läßt sich dieses Gitterwerk keineswegs in dem Reichtum darstellen, wie mit der Perdrauschen Mesenchymimprägnation. In den Gefäßwänden beschränkt sich die Geschwulstinfiltration ausschließlich auf die Adventitia. Diese ist dabei auch nach auswärts — obgleich Geschwulstzellen auch über das Nervengewebe verstreut sind — stets gut abgegrenzt; Bilder, wo Geschwulstelemente die Adventitia parenchymwärts massiv durchbrochen hätten, sehen wir nirgends. Im Hinblick darauf, daß die neoplastischen Zellen nicht den Charakter von Bindegewebeelementen haben, erscheint uns ausgeschlossen, daß sie selbst Mesenchymfasern produziert hätten. Die Ausbildung des mesenchymalen Netzwerkes ist mithin als eine Reaktion seitens inmitten der Geschwulstbildung persistierender normaler Bindegewebszellen aufzufassen.

Die Herkunft der Geschwulstelemente von einer bestimmten Zellart läßt sich höchstens insofern annehmen, als die melanotischen Zellen mit den Chromatophoren in Beziehung gebracht werden können. Dagegen können wir die nicht pigmentierten Geschwulstzellen mit keiner normalen Zellart identifizieren. Sie sind Geschwulstelemente „sui generis“. Bekanntlich wird von einem Teil der Autoren behauptet, daß ausschließlich Zellen ektodermalen Ursprungs die Fähigkeit haben, Melanin zu bilden. Hierzu würde die von Oberling und besonders von Harvey und Burr¹ vertretene Ansicht, daß die Hirnhäute ektodermalen

¹ Harvey u. Burr: Arch. of Neur. 15, 545f. (1926).

Ursprungs seien, gut passen. Jedoch sei hervorgehoben, daß Bailey¹ gezeigt hat, daß die Tumoren der weichen Hirnhaut ähnlicher Beschaffenheit sind, wie bindegewebige Tumoren anderer Körperteile. Bezüglich der melanotischen Hirnhautgeschwülste sind Weimann² sowie Bailey³ der Meinung, daß sie mit den Sarkomen wesensgleiche Tumoren sind. Wichtig erscheint mir in dieser Hinsicht, daß die nicht pigmentierten Tumorzellen in meinem Falle große morphologische Ähnlichkeit haben mit adventitiellen Geschwülsten des Centralorgans, welche entweder zusammen mit einem kompakten meningealen Tumor (Fried⁴), Bailey⁵ oder beim Fehlen eines solchen (Környey⁶) beschrieben wurden. Alle 3 Autoren bezeichneten ihre Fälle als Sarkome, d. h. einen Tumor bindegewebigen Charakters.

Ein Gepräge der Bösartigkeit repräsentiert in meinem Fall die Beschaffenheit der Tumorzellen, soweit diese von allen normalen Zellelementen abweichen, wie dies in erster Linie für die nicht melaninhaltigen Elemente zutrifft, ferner die diffuse Ausbreitung, welche trotz der Seltenheit der Mitosen ein vielörtliches Wachstum voraussetzt. Ob wir diese Charakteristik auch in der Bezeichnung zum Ausdruck bringen und von Melanom oder Melanosarkom reden wollen, erscheint uns von untergeordneter Bedeutung. Am meisten werden wir jedoch den Tatsachen, daß es sich um eine diffuse Geschwulst mit Tumorzellen „sui generis“ und nur partieller Melanineinlagerung handelt, mit der Bezeichnung „melanotische Sarkomatose“ gerecht.

Aus dem Schrifttum geht hervor, daß die diffuse Geschwulstausbreitung sowohl die Pia als auch die Arachnoidea ergreifen kann, ja „daß die Beteiligung der verschiedenen Lamellen der Leptomeningen nicht nur bei den verschiedenen Fällen, sondern sogar in den verschiedenen Abschnitten desselben Falles wechselt“ (Matzdorff⁷). In unserem Fall ist zweifellos in erster Linie die Pia ergriffen; wir erinnern an die Bilder, wo sich die Zahl der Geschwulstzellen nach der Oberfläche der weichen Haut zu verringert. Jedoch ist auch die Arachnoidea bzw. der Subarachnoideal-

¹ Bailey: Arch. Surg. 18, 1359f. (1929). — ² Weimann: Z. Neur. 85, 540 (1923). — ³ Bailey: Die Hirngeschwülste. Stuttgart: Enke 1926, S. 133. —

⁴ Fried: Arch. of Neur. 15, 205f. (1926). — ⁵ Bailey: Arch. Surg. 18, 1359f. (1929). — ⁶ Környey: Z. Neur. 149, 50f. (1933). — ⁷ Matzdorff: Z. Neur. 81, 279 (1923).

raum infiltriert: sind doch z. B. auch die größeren Gefäße der Hirnbasis von Geschwulstzellmänteln umhüllt.

Bekanntlich wird in der modernen Literatur über diffuse Hirnhautgeschwülste des öfteren der Meinung Ausdruck gegeben, daß diese durch Implantation von Geschwulstzellen auf dem Liquorwege zustande kommen, eine Annahme, die sich in erster Linie auf das Vorhandensein von Geschwulstzellen im Liquor stützt. Dafür jedoch, daß eine Umwandlung normaler Elemente in Geschwulstzellen gleichzeitig an mehreren Stellen stattfindet, sprechen gerade die Fälle, wo größere solide Tumoren fehlen.

Eine besondere Beachtung verdient die Tatsache, daß in unserem Falle die Geschwulstinfiltrate der Hirnrinde stärker melaninhaltig sind als die leptomeningealen Tumormassen. Ähnliches finden wir bei Boyd¹ verzeichnet. Man muß sich die Frage vorlegen, ob die primär melaninhaltigen Zellen in erster Linie in der Rinde geschwulstartig gewuchert sind, oder ob gerade hier die Bedingungen einer sekundären Ablagerung des Pigments in ursprünglich melaninfreie Zellen besonders gegeben waren, unbeantwortet lassen. Wie wenig hier eine Stellungnahme möglich ist, zeigt die bekannte Uneinigkeit der Autoren darüber, ob Melanome überhaupt aus nicht pigmentierten Zellen entstehen können.

Was schließlich die Beziehung zwischen Klinik und histologischem Befund in unserem Falle betrifft, so verweisen wir auf die Schilderung der Symptomatologie diffuser Hirnhautgeschwülste durch Pette². Hervorgehoben sei nochmals das Vorhandensein von Greif-, Saug- und tonischen Halsreflexen in unserem Fall.

¹ Boyd: Amer. J. Path. 1, 587f. (1925). — ² Pette: Dtsch. Z. Nervenheilk. 109, 155f. (1929).