

XVII.

Ein Beitrag zur epithelialen Genese des Melanins.

Multiple Melanome der Haut mit Neurofibromatose der Hautnerven, melanotischer Tumor im Großhirn, Gliom der Brücke, Sarkomatose der Meningen und hochgradiger angeborener Hydrozephalus bei einem $\frac{3}{4}$ jährigen Kinde.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg.)

Von

Privatdozent Dr. W. Berblinger.

(Hierzu 8 Textfiguren.)

Für die Entstehung des melanotischen Pigments in den Epithelzellen der Epidermis ist G. Schwalbe auf das entschiedenste eingetreten; er gibt zwar zu, daß auch eine „selbständige Pigmentierung fixer Bindegewebszellen“ vorkommt, aber eine Melaninablagerung in den Epithelien der Epidermis durch in diese eingewanderte Pigmentzellen lehnt Schwalbe ab. Eine aus dem Blutplasma stammende farblose, chromogene Substanz gelangt unter Benutzung der feinen Lymphwege der Haut in die Interzellularlücken der Epidermis und wird hier durch die Tätigkeit der Epithelzelle selbst in Pigment übergeführt.

Das physiologische Pigment in den Zellen der Oberhaut wird heute allgemein als zum größten Teil aus Melanin bestehend aufgefaßt.

Nach Meirowsky hat man sich den Vorgang der Pigmentbildung so vorzustellen, daß ein farbloses Propigment zunächst entsteht, welches durch oxydierende Fermente in Melanin übergeführt wird. Einen in seinem chemischen Verhalten dem Hippomelanin gleichen Farbstoff konnte v. Fürth durch die Einwirkung einer Tyrosinase auf Tyrosin erzeugen. Auch bei dem physiologischen Pigmentationsprozeß der Haut ist an eine derartige Fermentwirkung zu denken, zumal da nach Meirowsky in der Epidermis Eiweißspaltungen stattfinden und sich unter den Spaltungsprodukten ebenfalls Tyrosin findet.

Bei seinen umfassenden Untersuchungen über die Pigmente kommt W. Hueck hinsichtlich des Vorkommens von Melanin zu dem Ergebnis, daß es stets Elemente des äußeren Keimblattes oder die zu diesem in engster Beziehung stehenden mesodermalen Gewebe sind, in denen man das Melanin antrifft. In der Tat liegen bis heute eine Reihe von Beobachtungen vor über pathologische Pigmentanhäufungen in Organen und Organsystemen, die aus dem Ektoderm hervorgehen, so daß man wohl von Anomalien oder Erkrankungen eines pigmentbildenden Systems sprechen könnte.

Die Hyperpigmentation der Epidermis bei der Addisonschen Krankheit, die melanotischen Geschwülste und die bei ihnen zu beobachtende Melanose der Gewebe können in dem obengenannten Sinne nicht mitgezählt werden. Ist es auch wahrscheinlich, daß die Nebennieren von Bedeutung sind für den Pigmentstoffwechsel, so wissen wir doch immer noch nicht bestimmt, ob für die Pigmentanhäufung in der Epidermis bei Nebennierenerkrankungen mit anatomisch nachgewiesener Veränderung der funktionelle Ausfall der mesodermalen Rinde oder des in letzter Linie ektodermalen Marks ursächlich in Frage kommt.

Eine von mir gemachte Beobachtung zahlreicher pigmentierter Geschwülste der Haut, eigenartiger Pigmentflecken im Gehirn bei gleichzeitigem Gliom der Brücke, verbunden mit Neurofibromatose der Hautnerven, diffuser Tumorbildung in den Leptomeningen und hochgradigem Hydrozephalus halte ich mich etwas ausführlicher mitzuteilen für berechtigt, weil, wie die eingehende Untersuchung lehrte, nur die auf Entwicklungsstörungen des Ektoderms zurückzuführenden Tumoren Melaninpigmentierung zeigen, weiter gleichzeitige Veränderungen sich finden, welche als geschwulstartige, gewebliche Fehlbildungen des Ektoderms und seiner Derivate gedeutet werden können. Der Fall liegt nämlich nicht einfach so, daß die verschieden lokalisierten melanotischen Geschwülste als Metastasen eines primären malignen Melanoms zu betrachten sind, auch handelt es sich zweifellos nicht lediglich um eine sekundäre Melanose, wiewohl zwar auch für diese nach M. B. Schmidts Angaben eine bestimmte Organauswahl zu bestehen scheint. Ferner ist bei der diffusen Geschwulstbildung in den weichen Häuten des Gehirns und Rückenmarks eine primäre Melanosarkomatose auszuschließen, sondern dort, wo sich im Bereich der Meningen Melaninpigment findet, was auch erst mikroskopisch zu erkennen war, handelt es sich um einen Pigmenttransport. Darauf werde ich später genauer zurückkommen.

Aus den Angaben der Eltern und der Krankengeschichte¹⁾ ist folgendes bemerkenswert. Schon bei der Geburt des bei der Aufnahme in die Klinik 8 Monate alten weiblichen Kindes war die ganze Körperhaut mit zahlreichen dunkelbraunen, teils flachen, teils erhabenen Flecken übersät. Zwei Monate nach der Geburt wurde eine auffallende Vergrößerung des Kopfumfanges bemerkt (Fig. 1). Bei der Aufnahme in die Klinik (26. 11. 12) wurden 190 zum Teil behaarte Naevi pigmentosi gezählt; der Urin enthielt kein Melanin. Um über die Natur des Hydrozephalus Aufschluß zu erhalten, wurde die Lumbalpunktion ausgeführt, dabei entleerten sich unter hohem Druck 100 ccm Liquor; derselbe war klar. (σ 1006, Esbach $\frac{1}{2}$ ‰, Nonne negativ, Lymphozyten.) Später wurden durch Punktion der Seitenventrikel 120 ccm Liquor abgelassen.; daran schloß sich eine mehrtägige Temperaturerhöhung (38,5°). Bei einer weiteren Lumbalpunktion war der Liquor auffallend trüb und von eitriger Beschaffenheit. Am 27. 12. 12 starb das Kind.

Bei der Sektion (S.-J. 209/12 Berblinger), die ich 6 Stunden nach dem Tode des Mädchens ausführte, konnte ich den folgenden Befund erheben. Es mag indessen von demselben nur das Wichtigste hier wiedergegeben werden.

Die weibliche Kindesleiche ist 57 cm lang, wiegt 5600 g. Der Kopfumfang beträgt 55 cm, die Maße der großen Fontanelle sind: Länge 14 cm, Breite 12 cm. In der Haut finden sich zahlreiche, bald mehr, bald weniger erhabene, teilweise auch behaarte, stets tiefbraun gefärbte Partien. Diese Pigmentflecken sind annähernd kreisrund, scheinen an den unteren Extremitäten wenigstens eine gewisse symmetrische Anordnung einzuhalten. Die Extremitätennerven und die Nerven in der Subkutis, welche bis zu den feinsten Ästen in ihrem Verlauf freigelegt werden, zeigen keinerlei Auftreibungen umschriebener oder diffuser Art.

Am Schädeldach ist die Stirnnaht in ihrer vorderen Hälfte geschlossen, in ihrem hinteren Abschnitt gehen die Stirnbeinschuppen nicht in gerader Linie in die häutige Naht über, sondern

¹⁾ Die Benutzung der Krankengeschichte verdanke ich der liebenswürdigen Erlaubnis des Direktors der Medizinischen Klinik in Marburg, Herrn Geh. Rat Professor Matthes; Herr Privatdozent Dr. Kleinschmidt hatte das große Entgegenkommen, mir photographische Aufnahmen des Kindes (A. K.) zu überlassen.

der Knochenrand weist tiefere und seichtere Einkerbungen auf; ganz ebenso verhalten sich die Ossa parietalia zur Sagittalnaht. Die zackigen, die große Fontanelle umgrenzenden Fortsätze der genannten Schädeldachknochen sind außerordentlich weich, lassen sich wie Papier zusammenfallen. Im hinteren, unteren Abschnitt beider Scheitelbeine fallen flache, bis 1 qcm große Vertiefungen im Knochen auf. Ihnen entsprechen an der Kalotteninnenfläche etwas tiefere Gruben. Periost und äußere Lagen der Dura überziehen diese Einsenkungen und berühren sich in deren Grunde, da hier die Tela ossea völlig fehlt. Diese Gruben stehen medial und nach unten von den Tubera parietalia bisweilen so dicht aneinander, daß das Schädeldach bei durchfallendem Licht siebartig durchlöchert erscheint.

Gehirn und Rückenmark: Die Falx cerebri major ist in kraniokaudaler Richtung

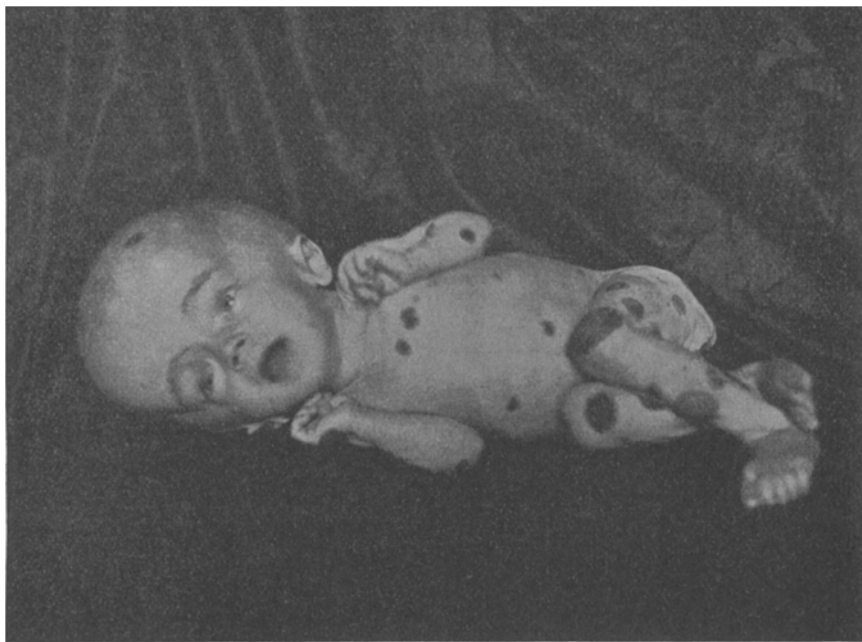


Fig. 1. A. K. ♀ 9 Monate alt. Hydrocephalus internus congenitus. Kopfumfang 55 cm. Zahlreiche Hautmelanome. (2196.)

stark gedehnt und äußerst dünn. Die beiden Hemisphären bilden dünnwandige, große Blasen. Über der erheblich reduzierten Masse des Großhirns ist die Leptomeninx an der Konvexität zart und nur leicht getrübt, an der Hirnbasis dagegen bedeckt ein eitriges Exsudat die Chiasmagegend, die Corpora mamillaria und den Pons. Die Hirnwindungen sind breit, platt, die Sulci nur wenig tief; Zahl und Verlauf der Gyri sind nicht verändert. Aus den zu beträchtlichen Hohlräumen erweiterten Seitenventrikeln — sie sind 19 cm lang, 5 cm breit und 6 cm hoch — fließt beim Eröffnen eine eitrige, fibrinreiche Flüssigkeit ab; im ganzen werden 600 ccm aufgesammelt. Eiter und Fibrinflocken bedecken das Ventrikelependym, die vollständig abgeflachten, großen Stammganglien. Im Globus pallidus erkennt man rechts wie links erbsengroße, gelbbraune, unscharf begrenzte Partien, die Capsula interna zeigt auf mehreren Horizontalschnitten eine rein weiße Farbe. Auch die laterale Fläche der Hemisphären ist überall unpigmentiert, dagegen zeigt an der

medialen Fläche derselben der Gyrus cinguli jederseits tiefbraune Stellen. Über ihnen lassen sich Pia und Arachnoidea leicht ablösen, sie sind nicht braun gefärbt. Große Pigmentflecken liegen beiderseits im Gyrus Hippocampi und im rechten Gyrus fusiformis. Einschnitte lassen feststellen, daß hier das Pigment vorwiegend in der grauen Substanz liegt. Das Ependym der Seitenventrikel wie des stark erweiterten 3. und 4. Ventrikels ist nicht braun gefärbt. Ein ganz besonderes Aussehen bieten Cerebellum und Pons dar. Am Kleinhirn ist das Velum medullare anterius stark verlängert, der Oberwurm zeigt eine ganz regelmäßige Ausbildung, am Unterwurm sind Folium, Tuber und Pyramis wohl entwickelt, nicht dagegen abzugrenzen Uvula und Nodus. An ihrer Stelle ist hier die Leptomeninx verdickt, grauweiß und ganz undurchsichtig; die Hemisphären des Kleinhirns zeigen die übliche Gestaltung. An ihrer Oberfläche finden sich ziemlich große, schwarz-

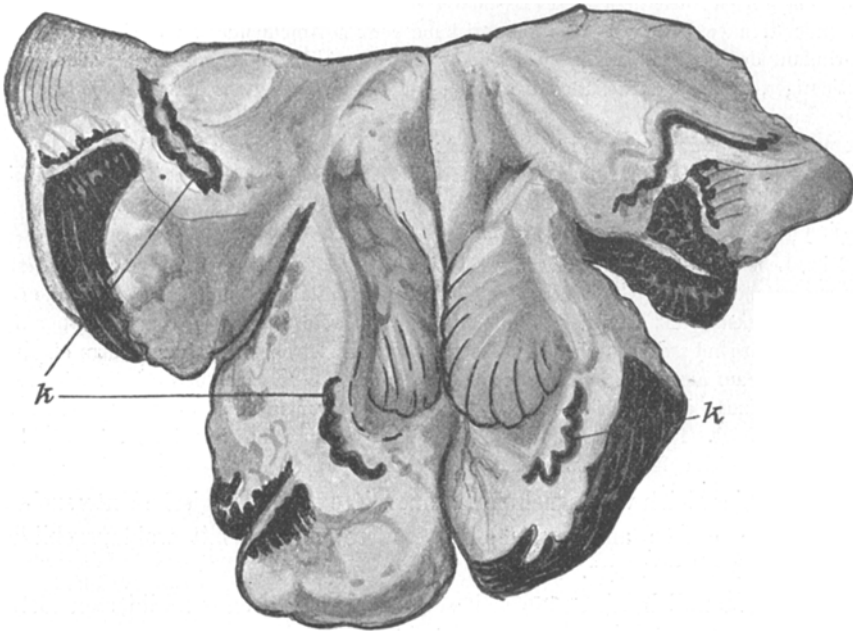


Fig. 2. Zerebellum zerlegt in die üblichen Sektionsschnitte. Umschriebene starke Braunschwarzfärbung in der Rinde bedingt durch die Anwesenheit zahlreicher melaninhaltiger Zellen. Die gleiche Färbung zeigen die Kleinhirnerne (*k*). Leider ist das Präparat durch ein Versehen bei der Fixierung deformiert worden. (2196.)

braune Stellen. Aber die Oberflächenzeichnung des Kleinhirns ist trotzdem nicht verändert, die Pia darüber häufig verdickt, aber selbst nicht braun. An der Dorsalfläche des Cerebellum sind pigmentiert: ein großer Bezirk des linken Lobulus quadrangularis, der rechte Lobulus semilunaris posterior in seinem lateralen Abschnitt. Pigmentierte Partien liegen an der ventralen Fläche im Bereich des rechten Lobulus semilunaris superior, des linken Lobulus semilunaris superior wie inferior. Wie erwähnt, ist trotz der starken, schwarzbraunen Färbung die Gyruszeichnung vollständig erhalten, die pigmentierten Stellen liegen völlig in dem gleichen Niveau, wie die ungefärbten. Die Zerlegung des Kleinhirns in die üblichen Sektionsschnitte zeigt, daß die schwarzbraune Färbung entsprechend ihrer Anordnung an der Dorsal- und Ventralfläche auch auf die ganze Dicke der zugehörigen Rindenabschnitte sich erstreckt, hingegen ziemlich scharf gegen

die Marksubstanz aufhört. Nur an der oberen Hälfte der rechten Hemisphäre erstreckt sich die Pigmentation weiter hinein in die weiße Markmasse. Auch die Kleinhirnerne sind tiefschwarz gefärbt und treten deshalb sehr deutlich hervor, besonders der Nucleus dentatus (Fig. 2). Verschiedene Querschnitte durch die Pedunculi cerebri lassen die Abwesenheit jeglicher Pigmentablagerung, selbst im Bereich der Substantia nigra, feststellen. Der Dickendurchmesser der Brücke beträgt nur 1 cm; in der vorderen oberen Ponshälfte rechts vom Sulcus basilaris liegt ein schwarzbrauner, etwa erbsengroßer, makroskopisch wenigstens relativ scharf begrenzter Herd. In der unteren Brückenhälfte fehlt die umschriebene Pigmentation, eine leichte Braunfärbung in der Gegend der Fibrae arcuatae pontis ist aber zu sehen. Die Medulla oblongata wie die Olivenkerne sind völlig unpigmentiert.

Rückenmark: Den Subduralraum erfüllt ein eitrig-fibrinöses Exsudat, Arachnoidea und Pia erscheinen nach Entfernung dieses Exsudates verdickt und etwas uneben, sie lassen sich nicht voneinander trennen. Diese grauweiße Verdickung der Pia-Arachnoidea findet sich an dem dorsalen Umfang des Rückenmarks in allen Höhen; vorn ist die Leptomeninge weniger verdickt und durchsichtiger, an keiner Stelle ist eine Braunfärbung der Meningen vorhanden. Zahlreiche Querschnitte durch das Zervikal-, Dorsal-, Lumbal- und Sakralmark lassen überall die graue und weiße Substanz in der gewohnten Verteilung erkennen; auch hier fehlt jede braune Färbung. Aus dem Sektionsprotokoll hebe ich nur noch hervor: Beide Bulbi zeigen einen vollständig regelmäßigen Bau, weder an der Iris noch an der Chorioidea noch an der Retina befindet sich eine Geschwulst, auch die Corneae, die Augapfel- und Lidbindehaut sind unverändert.

Milz, Leber, Nieren, Knorpel, Epiphysenlinien weisen keine abnorme Farbe auf; die Nebennieren entsprechen in ihrer Größe dem Alter des Kindes; auf Längsschnitten ist die Rinde etwas schmal, die Marksubstanz aber nicht verbreitert und rein weiß gefärbt. Ich untersuchte auf das genaueste die Gegend zwischen Niere und Nebenniere, den Retroperitonealraum hinab bis zu den Ligamenta lata auf akzessorische Interrenalkörper, konnte aber solche auch bei der mikroskopischen Nachprüfung nicht finden. Weiter wurden die Paraganglien längs der Aorta genau präparatorisch verfolgt. Das Gewebe um die Arteria coeliaca umschloß einen im Plexus solaris liegenden stecknadelkopfgroßen, bräunlichen, kugeligen Körper.

Wie ich hier gleich vorwegnehmen kann, zeigte die histologische Untersuchung, daß hier eine echte akzessorische Nebenniere vorliegt mit wohl ausgebildeter Rinden- und Marksubstanz.

Selbstverständlich wird man sich sofort bei dem eben geschilderten Befund die Frage vorlegen, in welcher Weise ein Zusammenhang besteht zwischen den multiplen pigmentierten Hautgeschwülsten und der diffusen wie umschriebenen Pigmentierung im Gehirn. Alle diese Veränderungen als Tumor- oder Pigmentmetastasen eines Melanoms zu betrachten, das weder in der Haut noch im Nervensystem und seinen Häuten noch in dem Nebennierenmark gelegen wäre, dazu ist man auf Grund des Sektionsergebnisses nicht berechtigt.

Schon eher bliebe zu erwägen, ob nicht einer der pigmentierten Hautnaevi als primäre Geschwulst angesprochen werden kann. Für eine solche Annahme scheint mir kein triftiger Grund vorzuliegen. Zunächst ist es ja nach allen ähnlichen Erfahrungen viel wahrscheinlicher, daß eine primär-multiple Geschwulstbildung in der Haut vorliegt, keine einzelne dieser Neubildungen zeigt aber, wie ich später noch ausführen werde, anatomische Zeichen der Malignität. Wohl aber könnte es sich bei den Pigmentflecken im Gehirn um Metastasen der melanotischen

Hauttumoren handeln. Allerdings zeigen die umschriebenen pigmentierten Herde im Pons wie im Gyrus hippocampi histologisch keine Übereinstimmung mit den Naevi der Haut, aber ich will zunächst darauf ebensowenig Gewicht legen wie auf die Tatsache, daß im Kleinhirn und im Pons, zum Teil auch im Großhirn trotz der zahlreichen pigmentierten Zellen keine Strukturveränderung gröberer Art zustande gekommen ist. Ein ähnliches Verhalten kennen wir ja auch bei manchen Gliomen, besonders bei den diffusen Gliomen in der Brücke. Aber wenn man selbst annimmt, daß Zellen der Hautmelanome, zur Pigmentbildung befähigte Elemente oder auch nur freies Melanin auf dem Blut- oder Lymphwege von der Haut aus verschleppt worden wären und so in das Zentralnervensystem gelangt seien, so ist zum mindesten sicher auffallend, daß weder in der Milz noch in den Lungen noch in Nieren oder Leber auch nur Spuren von Melanin — denn um solches handelt es sich, wie ich später zeigen werde — zurückgehalten worden sind. Auch wenn, wofür die Untersuchungen M. B. Schmidts sprechen, das melanotische Pigment in reduziertem, farblosem Zustand in die Gewebe gelangt ist, aber nun in den letztgenannten Organen keiner Oxydation unterworfen worden wäre, so müßte doch wenigstens in dem ausgeschiedenen Harn schließlich Melanin nachzuweisen gewesen sein.

Es spricht also nicht viel für die Voraussetzung einer Pigmentzellenverschleppung oder eines Pigmenttransports in größerem Umfange. Freilich wäre noch zu bedenken, daß zwischen den Kopfhautvenen und den intrakraniellen Sinus direkte Gefäßverbindungen existieren (Foramina Santorini). Es ist danach möglich, daß von den Naevi pigmentosi am Kopfe aus ein Transport des Farbstoffes in das Schädelinnere erfolgt; in letzter Linie allerdings würde ein solcher entgegen der Blutstromrichtung vor sich gegangen sein. Aber einmal konnte auch an den Melanomen der Kopfhaut kein Einbruch in Gefäße festgestellt werden, ferner ist die Pigmentmenge in den Hirnhäuten gering, geradezu verschwindend im Verhältnis zur Pigmentation der eigentlichen nervösen Substanz. Ein primäres Melanom des Gehirns als Ausgangspunkt der gesamten Hautveränderungen anzunehmen, verbietet sich wohl ebenfalls auf Grund der oben genannten Überlegungen. So engt sich der Kreis der Möglichkeiten für eine direkte Abhängigkeit der gesamten Veränderungen untereinander in dem Sinne einer Metastasierung immer mehr ein, andererseits muß aber dem Gedanken Raum gegeben werden, die melanotischen Neubildungen, die diffusen Pigmentierungen, herrührend von der Anwesenheit zahlreicher melaninhaltiger Zellen als einander koordiniert zu betrachten. Umfassen sie doch fast ausschließlich Organe bzw. Organsysteme, die aus demselben Keimblatt — dem Ektoderm — hervorgehen. Die Darlegung der Gründe, welche mich zu dieser Auffassung bestimmen, wird erst verständlich nach Wiedergabe der feineren histologischen Verhältnisse. Diese Schilderung muß etwas ausführlicher geschehen, da eine Reihe der gefundenen Veränderungen, welche makroskopisch gar nicht festzustellen waren, für die gesamte Betrachtung des Falles von nicht zu unterschätzender Bedeutung sind.

Mikroskopisches Verhalten der Naevi pigmentosi: Melanome.

Es lassen sich mit bloßem Auge zwei Naevusformen unterscheiden, erhabene, behaarte, mit runzeliger Oberfläche und sammetweicher Beschaffenheit und meist kleinere, flache, mit glatter Oberfläche; beide zeigen eine gleich intensive schwarzbraune Farbe, beide setzen sich recht scharf gegen die umgebende nicht pigmentierte Haut ab. Schnitte senkrecht zur Haut (Unterschenkel) zeigen in der Peripherie der Geschwulst eine deutliche Sonderung der Epithelien der Epidermis in ein Stratum germinativum, Stratum granulosum und corneum. Die basalen Epithelien sind ganz schwach pigmentiert, das Pigment ist hellbraun. Im Stratum papillare des Corium liegen einzelne spindelförmige oder sternförmige Zellen mit hellem, chromatinarmem Kern. Diese Elemente enthalten ebenfalls hellbraunes, körniges Pigment, welches sich ziemlich gleichmäßig über den Zellenleib verteilt. Eine besondere Lagebeziehung zu den Hautgefäßen zeigen diese Pigmentzellen nicht. In Knäuel gelegte Endstücke von Schweißdrüsen, Ausführungsgänge derselben, Haare mit Haarbalgdrüsen sind ebenfalls vorhanden. In den tieferen Lagen der Kutis wie auch noch in der Subkutis finden sich helle, zu Strängen vereinigte Zellen. Diese Zellstränge teilen sich häufig dichotomisch, sie verlaufen vorwiegend parallel zur Hautoberfläche. Auf die Zellen selbst werde ich später zu sprechen kommen. Im prominierenden Teil des Naevus nimmt eine dichte Zellanhäufung den ganzen Papillarkörper ein, sie umschließt Schweißdrüsen und Haare, reicht nach oben bis an das Epithel, nach unten bis in das Stratum subcutaneum. Nach der Oberfläche zu bilden diese Zellkomplexe breite, zur Hautoberfläche auch senkrecht gestellte Stränge und Züge, während nach der Tiefe zu eine solche Anordnung nicht mehr deutlich wird. Bisweilen beobachtet man ein horizontales Umbiegen der Zellzüge. Die Zellen selbst liegen dicht aneinander, ohne Zwischensubstanz, eine solche ist erst in den tiefen Partien der Geschwulst sowohl zwischen den einzelnen Elementen wie besonders um Gruppen solcher Elemente nachweisbar; und zwar handelt es sich um ein lockeres, mit van Gieson sich rötlich färbendes Bindegewebe. Form und Größe der Tumorzellen wechseln, näher unter dem Epithel der Epidermis trifft man vorwiegend runde Zellen an, mit hellem, rundlichem, zentral gelegenem Kern, der im Verhältnis zum Zellplasma ziemlich groß ist. In den tieferen Teilen der Geschwulst kommen auch oblonge Zellformen vor. Doch scheint diese Formveränderung von einer gegenseitigen Druckwirkung der Zellen herzurühren, denn man begegnet länglichen und platten Zellformen gerade da, wo die Zellproliferation eine sehr starke ist. Die Kerne der Zellen enthalten meist einen deutlich erkennbaren Nukleolus; die Darstellung von Epithelfasern im Protoplasma gelang weder mit der Methode von Unna noch mit der von Kromayer. Von den Geschwulstzellen enthalten die mehr epidermiswärts gelegenen ziemlich regelmäßig ein körniges, braungelbes Pigment, aber auch die Elemente der tieferen Schichten sind häufig pigmenthaltig. Wie erwähnt, umschließen die Zellwucherungen Haarschäfte und Drüsen der Haut, aber nie ist ein infiltratives Wachstum mit Destruktion dieser eingeschlossenen Gebilde zu beobachten, meist trennt sogar eine schmale Lage von streifigem Bindegewebe letztere von dem eigentlichen Tumor.

Über diesem zeigt auch die Epidermis eine deutliche Sonderung in ein Stratum corneum und germinativum, ein Stratum granulosum ist hier nicht ausgebildet. Im Bereiche des Melanoms senken sich einzelne Epithelpapillen tiefer in die Kutis ein, hier sind dann die basalen Epithelien auffallend stark mit braunem Pigment angefüllt, während im übrigen die Basalschicht des Epithels nicht sehr pigmentiert ist. Die intensiv braune Farbe der Hautgeschwülste rührt vielmehr her von pigmenthaltigen Zellnestern, die im Stratum papillare subepitheliale gelegen sind. Während die oben beschriebene Zellwucherung stets von der Epidermis durch eine ganz schmale Zone von hyalinem Bindegewebe getrennt wird, berühren die letztgenannten pigmentierten Zellnester häufig unmittelbar die Zellen der Keimschicht. Diese sogenannten Naevuszellnester bilden runde Zellkomplexe, häufig auch in einer Bindegewebspapille zwischen zwei Epidermiszapfen gelegen; die Zellen selbst zeigen eine etwas konzentrische Gruppierung.

Es lassen sich in den Zellnestern zwei Zellformen unterscheiden: erstens große, runde oder auch polygonale Zellen mit chromatinarmem Kern; in ihnen ist das braune Pigment meist in solchen Mengen vorhanden, daß einzelne Körner oder Schollen nicht mehr erkannt werden können. Zweitens trifft man längsgestreckte, etwa spindelförmige Elemente, sie treten an Zahl zurück gegenüber den großen, runden Zellen, liegen auch meist in der Peripherie der Zellnester; Pigment führen auch diese. Große runde, pigmentierte Zellen findet man auch in dem Stratum germinativum zwischen den Epithelien.

In der Kutis sind im Bereich der Geschwulst nirgends pigmenthaltige Bindegewebszellen oder gar typische Chromatophoren anzutreffen. An einem senkrecht zur Hautoberfläche gestellten Ast eines kleinen, im Stratum papillare subepitheliale zwischen zwei Epidermiszapfen sich ausdehnenden Kapillargefäßes sah ich runde, pigmenthaltige Zellen dem völlig pigmentfreien Endothel angelagert; diese pigmentierten Zellen reichen bis an die Epidermis, stehen aber mit keinem der sogenannten Naevuszellennester in Zusammenhang (Serienuntersuchung). Runde, abgeschlossene intraepitheliale Zellnester konnte ich auch an kleinen Geschwülsten nicht beobachten, aber an diesen Anfangsstadien ist festzustellen, daß die früher erwähnten Stränge pigmentierter Zellen in das Epithel der Keimschicht übergehen, wobei dann allerdings die Zahl der pigmentierten Zellen nicht immer groß ist. Die morphologische Übereinstimmung der großen runden Elemente der Zellnester mit den Epithelien der Keimschicht tritt am depigmentierten (mit H_2O_2 gebleichten) Schnitt besonders hervor, nach dieser Vorbehandlung ist auch der Zusammenhang zwischen den Elementen der Basalschicht und den Zellen des Tumors genau zu erkennen. Zum Schlusse möchte ich aber besonders noch betonen, daß ich zwischen den Elementen der Naevuszellennester kein „Fibrillennetz“ habe nachweisen können, auch nicht mit der von Ribbert empfohlenen und besonders modifizierten Malloryfärbung.

Weiter auf die Zellen der sogenannten Naevuszellennester einzugehen, halte ich nicht für nötig, zumal meine Befunde gegenüber den bisherigen zahlreichen Untersuchungen nichts wesentlich Neues bringen. Kurz zusammenfassen möchte ich nur nochmals, daß die braune Färbung der Hauttumoren hauptsächlich herrührt von pigmenthaltigen Zellen und Zellnestern, die nahe unter dem Epithel oder dicht an diesem gelegen sind, daß nach der Tiefe zu die pigmentführenden Zellen an Zahl zurücktreten, daß das Epithel der Epidermis nur stellenweise stärker pigmenthaltig gefunden wird, aber zwischen seinen Elementen Melanoblasten liegen, welche völlig den Naevuszellen gleichen. Auch die Epithelien der äußeren Wurzelscheide in die Tumoren eingeschlossener Haare werden bisweilen mit Pigment erfüllt angetroffen. Das Pigment ist Melanin.

Spezielle Untersuchung des Pigments.

Das Pigment findet sich nie in Stäbchenform, sondern erscheint stets als Körner oder Schollen, wie das Hueck für das Melanin in den Zellen melanotischer Tumoren als die Regel angibt. Mit Sudan wie mit Nilblausulfat färben sich die Pigmentkörner, aber am gebleichten Schnitt sind weder Neutralfett noch Fettsäuren noch Lipide in den Zellen nachzuweisen. Eine positive Eisenreaktion konnte ich an dem Farbstoff nie erzielen trotz Anwendung der Hueckschen Methode ($(\text{NH}_4)_2\text{S}$ conc. 24 h — $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$ 20 % + HCl 1% ää 15'). Säuren, Alkalien, heißes Chloroform, Fettlösungsmittel beeinflussen weder die Farbe noch die Form des Pigments. Mit 3% AgNO_3 -Lösung, aber auch mit 5% HgCl_2 -Lösung lassen sich innerhalb der Zellen weit mehr schwarze bzw. graue Niederschläge erzielen, als der unbehandelte Schnitt Pigment in der einzelnen Zelle zu enthalten scheint. 4% H_2O_2 -Lösung bleicht bei 24 h—48 h Einwirkung auf den Gefrierschnitt

das Pigment völlig, die Bleichung gelingt auch am eingebetteten Gewebe, aber nicht so vollständig.

Im weiteren muß ich auf die schon oben kurz erwähnten breiten, häufig sich verzweigenden Zellstränge zurückkommen, wie sie in den tieferen Schichten der Kutis und in der Subkutis erst durch die mikroskopische Untersuchung der Haut festgestellt wurden. Man begegnet aber diesen Bildungen nicht nur im eigentlichen Bezirk des pigmentierten Hauttumors, sondern trifft sie auch noch in den angrenzenden Gebieten unpigmentierter Hautstrecken. Indessen besteht doch

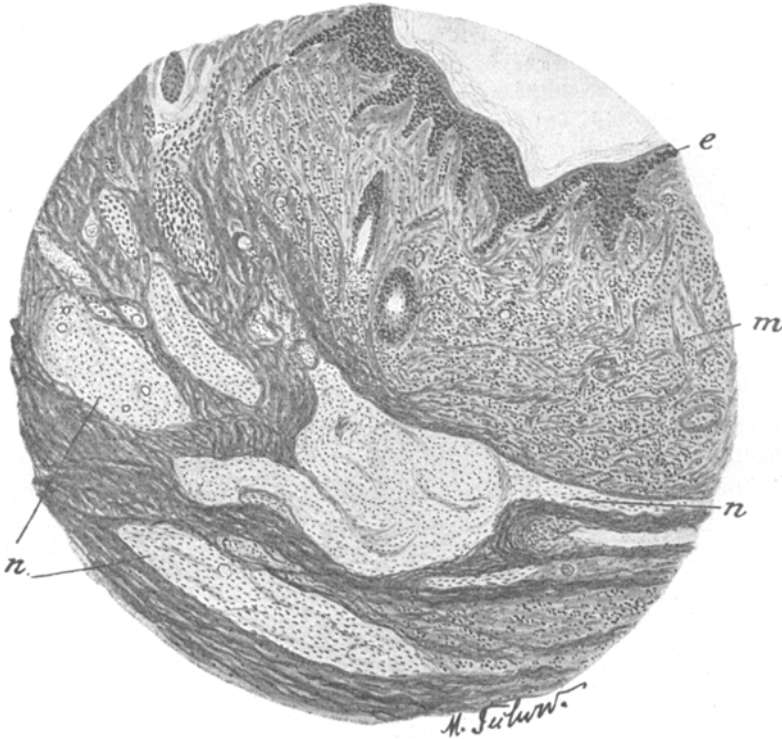


Fig. 3. Schnitt durch eine braune, wenig erhabene Partie der Haut, senkrecht zur Oberfläche. Viel Melanin in der Epidermis (e), bei *m* Zellen des Melanoms, bei *n* Hautnerven, die in breite Zellstränge übergehen, z. T. mit paralleler Anordnung der Zellen und ihrer Kerne. — Neurofibromatose der Hautnerven. Leitz Ok. 1, Obj. 3. (2196.)

zwischen den beiden Veränderungen ein engerer Zusammenhang insofern, als man in weiterer Entfernung von den Hautmelanomen, also im Bereich völlig unveränderter Haut, jene tiefgelegenen Zellzüge ebenfalls vermißt, deren mikroskopisches Verhalten jetzt genauer zu schildern ist.

Die Zellzüge gleichen in ihrer Anordnung wie in ihrem Verlaufe sich verzweigenden Nervenfaserbündeln, sind aber wesentlich breiter und in größerer Zahl vorhanden, als man letztere sonst in der gesunden Haut von Säuglingen antrifft. Die Zellstränge werden von einem zellarmen,

lockeren Bindegewebe umscheidet, sie treten zwar häufig dicht an die Melanome heran oder verlaufen zwischen Pfeilern von Tumorzellen, jedoch konnte ein Übergang der Stränge in die Zellen der pigmentierten Hautgeschwülste nirgends sicher festgestellt werden. Hingegen ist bestimmt nachzuweisen, daß regelmäßig gebaute Nervenfasern sich in den Zellsträngen verlieren. Dieser Übergang gestaltet sich derart, daß in den Strängen eine gewisse Parallelstellung der Zellen bzw. der Kerne wie im Nerven zu erkennen ist, aber Fibrillen oder Fibrillenbündel können nicht mehr unterschieden werden. Ferner ist auch öfters wahrzunehmen, daß an einer Nervenstrecke die langspindelligen Zellkerne vermehrt sind, sie liegen ganz dicht beieinander, haben aber ihre Stellung wie im unveränderten Nerven beibehalten, auch sind hier noch Fibrillen vorhanden. Wo die Zellstränge besonders breit und mächtig entwickelt sind (Fig. 3), ist jede bestimmte Gruppierung der Zellen aufgehoben. Im nach Heidenhain-van Gieson oder Weigert-van Gieson gefärbten Schnitt treten die Zellstränge schon bei schwacher Vergrößerung dadurch hervor, daß sie hellgrün erscheinen und nur ganz schwach rot gefärbtes Bindegewebe enthalten, während letzteres sonst in der Kutis und auch zwischen einzelnen Abschnitten der Melanome in leuchtend roter Farbe hervortritt. Bei Verwendung starker Trockensysteme oder der Immersion lassen sich in den Zellzügen ebenfalls zwei Zellarten voneinander trennen, solche mit unscharf begrenztem Zellenleib, welcher sich schwach rötlich färbt, mit langgestrecktem, chromatinreichem Kerne. Scharf begrenzt ist dagegen das Plasma einer zweiten, blasigen Zellart, deren Kern an Größe wechselt, weniger Chromatin und stets deutliche Nukleolen enthält. Das Protoplasma dieser Zellen erscheint bei einfacher Karminfärbung ganz hell, färbt sich mit einer der oben genannten Tinktionsmethoden hellgrün. Zwischen den Zellen, die ohne bestimmte Verteilung zusammen die Stränge bilden, findet sich ein ganz spärliches Bindegewebe, zahlreiche feinste Kapillaren ziehen zwischen den Zellen hindurch. Vereinzelt trifft man auch innerhalb dieser Zellzüge eine Reihensstellung der Kerne an, und zwar stehen hier die Kerne quer mit ihrem Längendurchmesser zur Balkenachse. Jedoch ist diese Kerngruppierung wie gesagt selten. Die Subkutis durchziehen unveränderte Nerven, deren Markscheiden gut darstellbar sind (Methode Pal-Wolters). In den Zellsträngen selbst gelang mir mit keiner Methode (Bielschowsky — Pyridinfärbung, Bielschowsky — Schmaus-Chilesotti) der Nachweis von Achsenzylindern oder Markscheiden. Auch Ganglienzellen habe ich innerhalb dieser Zellzüge nicht finden können, ebenso ist nirgends Melanin vorhanden. Bei Thioninfärbung treten im Plasma der langgestreckten, unscharf begrenzten Zellen feine, gleichgroße, metachromatisch gefärbte Granula bisweilen hervor. Diese eigenartigen Zellstränge liegen, wie erwähnt, nicht nur im Bereich der pigmentierten Hauttumoren, sondern durchziehen auch im angrenzenden Teile der Haut Subkutis und das Stratum reticulare corii.

Flachschnitte durch die Haut ergeben keine von den beschriebenen Bildern abweichenden Befunde.

Ich habe die pigmentierten Hauttumoren in meinem Falle als Melanome oder Melanoblastome bezeichnet, weil sie eben doch das anatomische Verhalten eines zunächst allerdings durchaus gutartigen Tumors zeigen. Aber freilich trifft für die kleineren Pigmentflecken auch die Bezeichnung Naevi pigmentosi zu. Es paßt ja hier auch durchaus die Definition, welche Unna von den pigmentierten Naevi gegeben hat. Das Kind kam mit den Muttermälern zur Welt, es handelt sich also um eine auf embryonaler Anlage entstandene Geschwulstbildung; aber auch die Wachstumstendenz der Hautgeschwülste ist, soweit die Angaben der Eltern; die $\frac{3}{4}$ jährige Lebenszeit des Kindes ein Urteil überhaupt gestatten, eine nicht große.

Zu der vielumstrittenen Frage, ob die Zellen der pigmentierten Naevi rein epithelialer Herkunft sind, wofür auch Kyrle jetzt eingetreten ist, oder ob nicht doch auch Naevi endothelialer

bzw. bindegewebiger Herkunft vorkommen, will ich hier nicht Stellung nehmen. In Kürze möchte ich indessen hier eine Beobachtung über ein primäres? Melanom der Kornea einfügen. Das enukleierte rechte Auge samt Orbitalinhalt konnte von mir untersucht werden (50 j. ♀, J.-Nr. 498/13 2424). Wie die Serienuntersuchung ergab, liegt der kleine melanotische Tumor im Bereich der Kornea unter dem Kornealepithel. Aber dieses ist von den Tumorzellen auf der Höhe der Geschwulst nicht abzugrenzen, sondern geht vielmehr in jene kontinuierlich über. Die Tumorzellen selbst liegen ohne jede fibrillare Zwischensubstanz in epithelähnlichem Verbande zusammen, sind vorwiegend rund und groß. Sie enthalten körniges Melanin; begrenzen bisweilen Hohlräume, die sicher nicht als Gefäßquerschnitte zu betrachten und mit einer hyalinen Masse ausgefüllt sind. Das Plasma dieser Zellen ist scharf begrenzt, ihr mäßig chromatinreicher Kern enthält 1—2 Nukleolen. Das Epithel der Conjunctiva bulbi enthält in den Basalzellen kein Pigment. Ein Zusammenhang dieses Melanoms mit den physiologisch pigmentierten Teilen des Auges — Retina, Chorioidea, Uvealtraktus — ist sicher nicht vorhanden. Auch hier erscheint mir die Ableitung der pigmentierten Geschwulstzellen und gewisser an Naevuszellnester erinnernden Zellgruppen vom Kornealepithel durchaus erlaubt. Nach Ribbert sind die Naevuszellen „genetisch mit den Chromatophoren identisch“; beide nur „verschiedene Reifestadien einer und zwar einer mesenchymalen Zelle“. Was nun meine Beobachtung anbelangt, so muß ich daran festhalten, daß die Zellen der sogenannten Naevusnester sich in weitem Umfang am Aufbau der Geschwülste beteiligen, und daß ich in meinem Falle nicht Ribbert folgen kann, welcher die Naevuszellen im Bindegewebe entstanden und an das Epithel herangewachsen erklärt. Wenn man eben aus dem histologischen Bilde einen Schluß ziehen darf, so bestimmen mich einmal der Nachweis eines unmittelbaren Zusammenhanges zwischen den Epithelien der Keimschicht und den Naevuszellnestern, ferner die morphologische Übereinstimmung dieser Zellen untereinander wie mit den im Epithel gelegenen Melanoblasten; sie aber gleichen vollständig den sogenannten Naevuszellen. Weiter habe ich nie unter den Geschwulstzellen auch nur einigermaßen typische Chromatophorenformen gefunden, auch nicht innerhalb der Naevuszellennester die von Ribbert beobachtete Zwischensubstanz. Im wesentlichen war es mir möglich, dieselben Befunde zu erheben, wie Abesser, der sich auf Grund seiner Untersuchungen von 16 pigmentierten Naevi bei Erwachsenen ebenfalls für die epitheliale Natur der Naevuszellen erklärt. Nach Unna lassen sich zwei Formen der Naevi voneinander unterscheiden, die auch „beim Erwachsenen noch gut voneinander zu trennen sind“, deren Verschiedenheit davon herrührt, daß das eine Mal die Einwucherung des Epithels erst in der letzten Zeit des Embryonallebens oder postuterin im Kindesalter erfolgt, das andere Mal schon in früher Embryonalperiode einsetzt. In solchem Falle reicht dann der Naevus bis in die Subkutis. Demnach müßten die Hautgeschwülste bei dem Kinde als in frühembryonaler Zeit entstanden zu betrachten sein. Allerdings betont Bettmann, daß durch die Entwicklung eines strafferen Bindegewebes tiefe Anteile eines Naevus zugrunde gehen können, somit die von Unna gemachte Unterscheidung nicht immer anwendbar ist. Ebenfalls eine erhebliche Tiefenausdehnung besitzt der „schwimmhosenförmige Naevus pigmentosus“ eines neugeborenen Mädchens, den Grahl beschrieben hat. Ob alle Zellen in der Tiefe des Naevus epithelialer Herkunft sind, kann Grahl nicht sicher sagen, nimmt es aber doch als wahrscheinlich an. Ein Unterschied besteht zwischen Grahls Beobachtung und der meinigen insofern, als dort im Bereich des Naevus auch eine ganz mangelhafte Entwicklung der Epidermis, der Haare und Haarbalgdrüsen wie der Schweißdrüsen festgestellt wurde.

Schwieriger, aber auch von größter Bedeutung für die gesamte Auffassung meiner Beobachtung ist die Deutung der eigenartigen, sich in ihrem Aufbau wie in ihrer Anordnung von den eigentlichen Melanomen wohl unterscheidenden, in den tiefen Schichten der Kutis, zum Teil auch in der Subkutis gelegenen Zellstränge. Ihre enge Beziehung zu den Nerven wurde oben beschrieben, aber auch

hervorgehoben, daß sie weder Markscheiden noch Achsenzyylinder einschließen. Gegenüber wucherndem, zellreichem Bindegewebe bestehen die schon genannten Unterschiede.

Das gemeinsame Vorkommen von Neurofibromatose der peripherischen Nervenendausbreitungen mit Pigmentnaevi hat Soldan in 4 Fällen festgestellt. Er hält die Naevuszellenwucherung und den neurofibromatösen Prozeß für „einheitlich“ und gibt an, einen Zusammenhang der Zellnester mit den Zellsträngen gesehen zu haben. Da nun der Nachweis einer solchen Verbindung nicht gelungen ist, muß ich an der Selbständigkeit der beiden Veränderungen in meinem Falle festhalten, selbst dann, wenn an dem Aufbau der pigmentierten Tumoren außer Epithelien noch bindegewebige Elemente beteiligt sein sollten. Die von v. Recklinghausen eingehend beschriebenen multiplen Fibrome der Haut, die sich mit multiplen Neurofibromen kombinieren können, sind oft plexiform, sie entstehen jedoch in der Subkutis und im Stratum reticulare corii, das Stratum papillare kann sogar gedehnt und atrophisch über den Tumoren liegen. Neurofibrome an den größeren Nerven, wie bei der v. Recklinghausenschen Krankheit, fanden sich in meinem Falle nicht. Ich kann aber auch nicht die pigmentfreien Anteile der Melanome als plexiformes Neurofibrom auffassen, da sich eben die in den Tumor eingelagerten Haarfollikel und Schweißdrüsen nicht, wie das v. Recklinghausen besonders hervorhebt, „aktiv“ am Aufbau der Geschwulst beteiligen; um ein dicht bis unter die Epidermis gewachsenes Neurofibrom kann es sich also nicht handeln. Soldan fand in den Zellwucherungen um die Haarbälge Nervenfasern, aber das berechtigt meines Erachtens noch nicht, die Naevi pigmentosi und Neurofibrome „einheitlich“ aufzufassen; denn auch eine Beteiligung der epithelialen Haarscheide bei der Bildung der Naevi ist beobachtet worden. Auch die Erklärung Soldans, wenn man dieser überhaupt beipflichten darf, nämlich die Pigmentation sei eine Folge des fibromatösen Prozesses im Bindegewebe der Hautnerven, trifft für meine Beobachtung sicher nicht zu. Die Zellen sämtlicher Strangsysteme, die ich zu den Hautnerven in Beziehung bringe, sind völlig pigmentfrei. Und doch wird uns das gleichzeitige Vorkommen der genannten Veränderungen in der Haut verständlich durch neuere Untersuchungen. Unsere Auffassung über die Histogenese der als Neurofibrome bezeichneten Geschwülste hat eine Wandlung erfahren durch die Arbeiten Verocays. Sie ergaben, daß eine Proliferation der Nervenfasern das Wesentliche der sogenannten Neurofibrome darstellt, daß freilich daneben noch eine Wucherung des Nervenbindegewebes in mehr oder minder starkem Umfange vorkommen kann. Da jedoch die Schwannschen Zellen ektodermaler Herkunft sind (Kohns Neurozyten zit. nach Held S. 206), welche Held als peripherische Gliazellen (S. 207) bezeichnet, so handelt es sich bei den Neurofibromen also nicht um bindegewebige Geschwülste. Um dieser Entstehung und Ableitung gerecht zu werden, schlägt Verocay den Namen *Neurinom* vor.

In meiner Beschreibung habe ich hervorgehoben, daß sich zwei Zellformen am Aufbau der eigenartigen Stränge in der Tiefe des Korioms beteiligen, daß an manchen Nerven eine Vermehrung von Elementen zu beobachten war, welche den Schwannschen Zellen entsprechen. Die homogenen Bänder zwischen den Kernen können wegen ihres tinktoriellen Verhaltens nicht als Bindegewebe aufgefaßt werden. Freilich die Anordnung der Kerne zu Querbändern (Verocay), eine Parastellung der Kerne (Askanazy) war nur vereinzelt vorhanden. Ich möchte aber doch annehmen, daß ein neurogenes, noch nicht weiter differenziertes Gewebe den plexiformen Zellwucherungen zugrunde liegt. Vielleicht ist durch die geringe Differenzierungshöhe dieser Gewebe das Fehlen markhaltiger oder markloser Nervenfasern in den Strängen zu erklären. Wenn man aber auch die Beteiligung der Schwannschen Zellen am Aufbau der sogenannten Neurofibrome annimmt, so ist doch bisher noch nicht bewiesen, daß diese Elemente auch imstande sind, Nervenfasern zu bilden.

Bei einem 3 Monate alten Kinde mit *Dermatitis exfoliativa* konnte

ich unter der typisch veränderten Epidermis im Korium wie in der Subkutis die gleichen, zellreichen Stränge nachweisen, die ich auch hier als Neurofibromatose der Hautnerven deuten möchte. Eine Beziehung zu den Hautgefäßen zeigen diese Strangsysteme nicht. In der Anatomie der Dermatitis exfoliativa, welche ja bei Säuglingen schon in der ersten bis zweiten Lebenswoche in Erscheinung zu treten pflegt, ist ein derartiges Verhalten der Hautnerven nicht vermerkt. Angegeben werden nur neben Blasenbildung in der Epidermis und Abschuppung derselben eine stärkere Wucherung in den tiefen Lagen der Epidermis, eine ödematöse Durchtränkung des Korium und eine Erweiterung der Blut- und Lymphgefäße (vgl. E. Lang). Mehrere vergleichende Untersuchungen der Haut von Neugeborenen ergaben in keinem Falle jene genannten Veränderungen. — So sehr ich der Auffassung Verocays beipflichte, die Neurofibrome zu den Neubildungen echt nervöser Herkunft zu zählen, möchte ich doch für meinen Fall den Namen Neurinom nicht übernehmen. Hier ist eben der von V. beschriebene typische Bau nicht durchgängig vorhanden, wie ich ihn gelegentlich bei einem solitären sogenannten Neurofibrom eines Spinalnerven bestätigen konnte (Berblinger), weiter aber ist gleichzeitig auch eine Bindegewebsvermehrung festgestellt worden.

So wird die fragliche Neubildung am zweckmäßigsten als Neurofibromatose der Hautnervenäste im Bereich der pigmentierten Tumoren bezeichnet. Daß bei dieser der Anteil einer vom Mesoderm abzuleitenden Zellproliferation nicht unterschätzt werden soll, hat jüngst auch Askanazy hervorgehoben, wenn er auch mit Verocay die besonderen, sich tinktoriell different verhaltenden Faserzüge vom Bindegewebe prinzipiell abtrennt.

Mikroskopische Untersuchung des Zentralnervensystems.

1. Kleinhirn, Brücke und Großhirn.

Über den unpigmentierten wie stark braun gefärbten Bezirken des Kleinhirns sind Pia und Arachnoidea verdickt, weniger durchsichtig. Doch lassen sich die verdickten Leptomeningen ablösen und sind grauweiß. Die Verdickung ist keine gleichmäßige, sie ist stärker dort, wo sich die weichen Häute von der Ala lobuli centralis auf das Brachium pontis hinübererstrecken. Histologisch liegt dieser Verdickung eine diffuse Zellproliferation zugrunde. Diese Zellen berühren in den Meningen unmittelbar die Kleinhirnoberfläche, einander etwa parallel angeordnet bilden sie Züge oder Stränge, welche auch mantelartig die Querschnitte kleinerer Gefäße umgeben. Bisweilen kann dadurch das Gefäßlumen eingeengt sein, aber die Endothelien eingeschlossener Kapillaren sind immer noch von den Tumorzellen abzugrenzen; wo größere Gefäße von den Tumorzellen umringt sind, ist noch die ganze Gefäßwand in allen ihren Bestandteilen unverändert erhalten geblieben. Die wuchernden Zellen sind mäßig groß, haben eine meist runde Gestalt. Das Zellprotoplasma ist spärlich und bei gewöhnlicher Färbung wenig scharf begrenzt. Der Kern, verhältnismäßig groß, besitzt eine runde oder kurzspindelige Gestalt, der Chromatingehalt wechselt, ein Nukleolus ist stets erkennbar. Vereinzelt trifft man innerhalb einer Zelle zwei Kerne an. Einer ausgesprochenen Spindelform der Zellen begegnet man nur dort, wo die Tumorzellen in dicht geschlossenen Zellzügen der Kleinhirnoberfläche fest aufliegen. Hier ist dann auch eine fibrilläre, bindegewebige Zwischensubstanz nur spärlich entwickelt, während die Anteile des diffusen Tumors,

welche in der Arachnoidea und der Dura benachbart gelegen sind, einen viel lockereren Bau, ein deutlich fibrilläres, gefäßhaltiges Bindegewebe als Interzellulärsubstanz zeigen. Erschwert wird die Beurteilung des histologischen Bildes durch die starke Durchsetzung mancher Tumorbezirke mit polynukleären Leukozyten. Diese erfüllen in großen Mengen den Subarachnoidealraum und die Interarachnoidealspalten, auch beobachtet man in diesen zwischen den Eiterkörperchen reichliche Fibrinabscheidung. Andererseits gestattet jedoch die Entfaltung der genannten Räume durch das Exsudat festzustellen, daß sich die diffuse Neubildung sowohl in der Pia wie in der Arachnoidea ausdehnt, dagegen nicht auf die Pachymeninx übergreift. Mit den Einsenkungen der Pia in die Sulci der Kleinhirnrinde dehnt sich das diffuse Neoplasma auch nach dieser Richtung aus, aber ein Vordringen geschlossener Zellzüge in die nervöse Substanz selbst hinein ist am Klein-

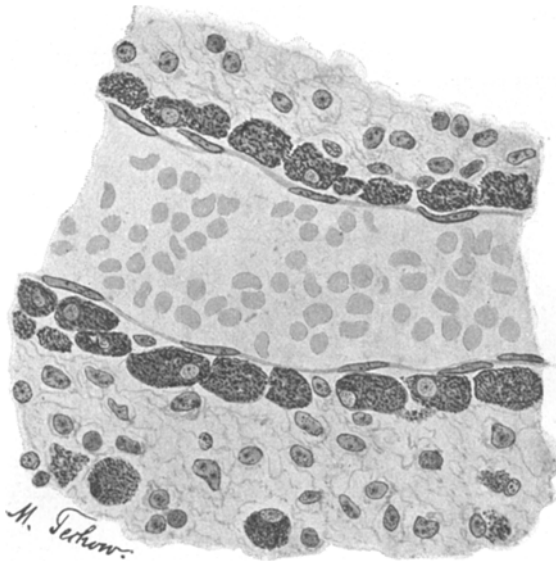


Fig. 4. Partie aus dem Kleinhirn. Perivaskulär angeordnete melaninhaltige Zellen in ihrer Struktur großen Gliazellen ähnlich. Gefäßendothel pigmentfrei. Leitz Ök. 1, homogene Immersion $\frac{1}{12}$. (2196.)

hirn nirgend zu konstatieren. Von den Geschwulstzellen der Leptomeninx über den braungefärbten Kleinhirnbezirken sind ziemlich viele pigmenthaltig. Diese pigmentierten Zellen haben auch eine rundliche Form, ihre spindelförmige Gestalt wird dadurch gut sichtbar, daß sich zu beiden Seiten des Kerns gelbbraune, feine Pigmentkörner im Plasma finden, welche sich bis in die beiden feinen Endfortsätze hinein ausdehnen. In den runden Zellen liegen größere, schwarzbraune Pigmentschollen, die den Kern ganz verdecken können; (Vergleich am depigmentierten Schnitt) dabei wird die Zelle durch die starke Pigmentanhäufung vergrößert. Häufig liegen diese pigmentierten Elemente in Gruppen zu zweien oder dreien beisammen. Sie begleiten auch die erwähnten Einsenkungen der Pia und bilden hier eine Zellreihe, die sich der Adventitia der Gefäße anlegt; dichte, vollständige Zellmäntel werden aber nicht gebildet. Die Endothelien der betreffenden Gefäße sind nicht pigmentiert. Das Pigment, ebenso untersucht wie das der Hauttumoren, erweist sich als Melanin. Freies, extrazelluläres, körniges Pigment, das aber auch keine Eisenreaktion gibt, findet sich in den äußeren Lagen des diffusen Tumors. Da man einerseits in den Leukozyten auf-

genommenes Melanin antrifft, andererseits einen Zerfall auch von weißen Blutkörperchen sieht, so kann das freie Melaninpigment daher rühren. Die Kleinhirnrinde besitzt einen ganz regelmäßigen Aufbau. Eine schmale, superfizielle Körnerschicht ist überall vorhanden, während zwischen den Purkinjeschen Zellen eine äußere Körnerschicht fast vollständig fehlt; in den Ganglienzellen sind die chromophilen Körner gut und distinkt darstellbar. In der Marksubstanz des Zerebellum ist die Mehrzahl der Nervenfasern markhaltig.

Die superfizielle Körnerschicht erhält sich häufig bis zum Ende des 1. Lebensjahres (Vogt und Astragaturow), ich habe jedoch den Befund deshalb erwähnt, weil die Zellzüge der diffusen Piageschwulst unmittelbar an die superfizielle Körnerschicht grenzen, dabei aber auf die deutlichste die völlige Verschiedenheit der beiden Zellformen festgestellt werden kann. Auf die Bedeutung dieses Umstandes komme ich später zurück.

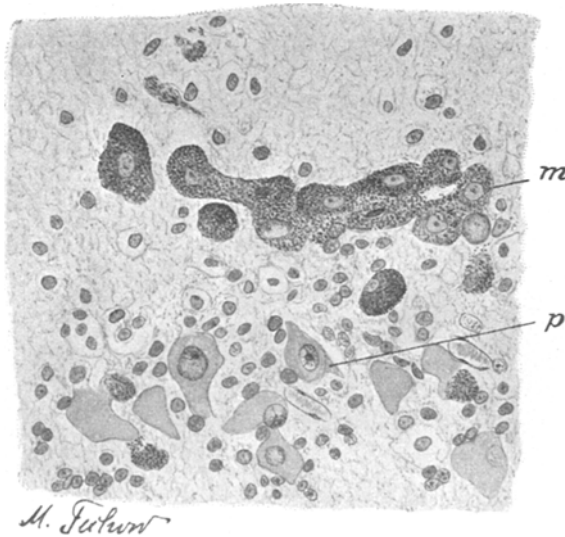


Fig. 5. Partie aus der Kleinhirnrinde. Melaninhaltige Zellen (*m*) in der molekulären Schicht und in der Körnerschicht. Purkinjesche Ganglienzellen (*p*) melaninfrei. Leitz Okul. 1, homogene Immersion $1/12$. (2196.)

Die pigmenthaltigen Zellen trifft man sowohl in der Rinde wie im Mark an; meist rundliche große Formen herrschen vor mit reichlichem Pigment beladen. Sie bilden häufig einen kontinuierlichen Überzug der Gefäßwand (Fig. 4). Indessen so umschrieben für die Betrachtung mit bloßem Auge die Pigmentflecken an der Kleinhirnoberfläche erscheinen, es entspricht doch dieser Pigmentation mikroskopisch keine tumorförmige Anordnung der pigmenthaltigen Zellen. Kleinere Gruppen finden sich in Rinden und Marksubstanz. Der Kern dieser pigmentierten Zellen ist hell, das Chromatin zeigt keine Anordnung wie im Kern einer Ganglienzelle, ein Nukleolus ist stets vorhanden. In stark mit Pigment angefüllten großen runden Zellen findet man nicht selten den Nukleus nach Bleichung des Pigments an der Zellperipherie und in pyknotischem Zustande. Im Zellplasma bleiben an Stelle der Pigmentkörner Vakuolen zurück und mit Heidenhain-van Gieson noch sich schwarzfärbende gröbere Körner, die jedoch bei entsprechender Färbung sich weder als Neutralfett noch als Fettsäuren oder Lipide erweisen. Die meisten pigmenthaltigen Zellen liegen in der Körnerschicht, aber auch die molekuläre enthält doch immerhin reichlich jene

Zellen, daneben sind zahlreiche völlig pigmentfreie Nervenzellen, Gliazellen vorhanden, vor allem trifft man in den Purkinjeschen Ganglienzellen nie Pigment an (Fig. 5). Viele der pigmenthaltigen Elemente zeigen eine ausgesprochen perivaskuläre Anordnung, aber auch die mehr in Gruppen beieinander gelegenen Zellen halten sich insofern in ihrer Verteilung an die Gefäßausbreitung, als sie entsprechend dieser in der inneren Körnerschicht nach der Marksubstanz zu umbiegen. An der Grenze der braungefärbten Bezirke sind noch in allen Kleinhirnschichten einzelne Pigmentzellen nachzuweisen, sie fehlen aber dann in den völlig ungefärbten Partien des Kleinhirns.



Fig. 6. Partie aus dem Pons. Diffuses Sarkom (*s*) in der Leptomeninx. Kolbenförmige Fortsätze in der nervösen Substanz, oft mit zentralem Lumen (*k*). In der Peripherie der Fortsätze melaninhaltige Zellen (*m*). Z. T. findet sich extrazelluläres Pigment. Leitz Okul. 1, Obj. 3.

Im Bereich der Kleinhirnkern, welche ja nach Obersteiner einen „gefalteten Sack grauer Substanz“ darstellen, begegnen wir wieder zahlreichen pigmenthaltigen Elementen, finden jedoch die Ganglienzellen selbst völlig pigmentfrei. Zwischen diesen Kernen und der Rindensubstanz enthält auch die Marksubstanz einige Pigmentzellen in einer wie gesagt dem Gefäßverlauf etwa entsprechenden Richtung. Der Markkern des Wurmes ist auch mikroskopisch unverändert. Trotz der zahlreichen pigmenthaltigen Zellen in der Kleinhirnrinde ist deren Aufbau im wesent-

lichen nicht abgeändert, ein Untergang nervöser Substanz hat nicht stattgefunden. Natürlich ist, wie das besonders an den Grenzgebieten gut erkannt wird, durch die Anwesenheit der Pigmentzellen das Gefüge ein dichteres. Innerhalb der Gefäßbahn trifft man nirgends Pigmentzellen; die Endothelien der Gefäße, auch dann, wenn diese ganz von pigmenthaltigen Elementen umschichtet sind, enthalten kein Pigment. Freies Pigment findet sich in den tiefsten Lagen der Pia, dort, wo Gefäße aus der Hirnsubstanz in die Pia übertreten, auch beobachtet man hier vereinzelt, daß die pigmenthaltigen Zellen perivaskulär gelegen nochmals in einem endothelbegrenzten Raum eingeschlossen sind. Sie liegen hier anscheinend in perivaskulären Lymphscheiden, welche ja in den an der Hirnoberfläche gelegenen epizerebralen Raum übergehen.

Der den verschiedenen pigmenthaltigen Zellen des Kleinhirns zugrunde liegende Farbstoff ist Melanin. Versilberung und Bleichung beweisen das.

Vom Pons wurde die obere Hälfte in Stufenserien untersucht. Die makroskopisch nicht braungefärbten Pedunculi cerebri wie die Medulla oblongata sind auch mikroskopisch ganz frei von Zellen mit melanotischem Pigment. Das ist auffallend, weil Hueck gerade hervorhebt, daß er in den Zellen der Substantia nigra ein melanotisches Pigment nachweisen konnte; auch ich fand solches selbst bei Kindern, die das erste Lebensjahr noch nicht überschritten hatten. Pia und Arachnoidea sind auch über der Brücke von einem diffusen Tumor durchsetzt, wie er oben beschrieben wurde, aber seitlich am Pons greift diese Geschwulst in besonderer Weise auf die nervöse Substanz über. Die Zellen des Tumors dringen, mantelartig Gefäße umgebend, durch die glöse Randzone in die eigentliche Brückensubstanz ein. So entstehen kolbenförmige Fortsätze, in deren Zentrum aber nicht immer der Nachweis eines Gefäßes gelingt. Die Zellen liegen in mehreren, dichten Lagen übereinander und bilden auch breite Säume um tiefer in der Brücke gelegene Gefäße (Fig. 6). Auch hier trifft man runde und kurzspindelige Zellformen. Viele von ihnen enthalten auch melanotisches Pigment, aber es ist doch festzustellen, daß die größte Pigmentmenge in den ganz außen gelegenen Elementen anzutreffen ist, daß sich in der Umgebung dieser Geschwulstzapfen auch freies Pigment findet, während viele der kolbenförmigen Bildungen auch völlig pigmentfrei sind. Das Endothel der mantelförmig umschlossenen Gefäße ist stets zu erkennen und enthält kein Melanin. Ferner begegnet man in angrenzenden Teilen der Brücke Gefäßen, die in der gleichen Weise von einzelnen pigmentierten Zellen umgeben sind, so wie das im Kleinhirn beobachtet wurde; auch liegen mehrere Pigmentzellen mitten in der nervösen Substanz. Die von Tumor durchsetzte Leptomeninx enthält hier relativ wenige pigmentierte Elemente. Ist es nicht zweifelhaft, daß hier der meningeale Tumor kontinuierlich auf die Brücke übergreift, so kann man nach der Verteilung des Pigments doch nicht annehmen, daß dieses von außen nach innen gelangte durch die Proliferation von Zellen, welche zur Pigmentbildung befähigt sind. Besonders aber sei hier nochmals hervorgehoben, daß die mit Melanin beladenen Zellen der kolbenförmigen Bildungen wohl vollständig mit den meningealen Geschwulstzellen übereinstimmen, nicht aber mit den großen pigmenthaltigen Zellen des Kleinhirns und denen, die wir in der übrigen Brückensubstanz jetzt als in großen Mengen vorhanden kennen lernen werden.

An der ventralen Fläche der Brücke im Bereiche des tiefschwarz gefärbten Bezirkes ziehen zu netzartig verflochtenen Strängen vereinigte Zellen durch die vorderen zwei Drittel der rechten Brückenhälfte bis zur glösen Randzone; die Zellen haben einen meist chromatinarmen, hellgefärbten Kern, sind rund oder auch spindelförmig. Diese Gestalt des meist unscharf begrenzten Protoplasmas wird dadurch deutlicher, daß die Zellen feine, gelbbraune Pigmentkörner enthalten, welche sich auch in den feinen Fortsätzen finden. Man trifft auch sternförmige Elemente an. Ein Zusammenhang mit dem Tumor der weichen Häute läßt sich nicht feststellen; die einzelnen Zellen trennt eine mit van Gieson sich schwach gelb färbende Zwischensubstanz. Nur wo stellenweise größere Gefäße diesen intrapontalen Tumor durchziehen, ist auch rotgefärbtes Bindegewebe zwischen den angrenzenden Geschwulstzellen nachzuweisen. In nächster Umgebung dieser zu Strängen gruppierten Elemente liegen wieder auffallend große pigmenthaltige Zellen,

wie sie schon im Kleinhirn beschrieben wurden. Sie sind häufig perivaskulär angeordnet und halten sich im wesentlichen an die *Fibrae arcuatae pontis*, welche die Brücke quer durchziehen, während die längs durch den Pons ziehenden Strangsysteme weit weniger pigmentierte Elemente zwischen ihren Fasern einschließen. Die pigmentierten Zellen sind ebenso groß wie die Ganglienzellen in der Brückensubstanz, aber letztere sind stets pigmentfrei.

Am gebleichten Schnitt lassen sich weder mit Sudan III noch mit Nilblausulfat noch nach entsprechender Vorbehandlung nach der Methode von Dietrich-Smith an Stelle der Pigmentschollen Granula nachweisen, dagegen zeigt das Plasma bei der Färbung nach Heidenhain eine wabige Struktur, die vakuolären Einschlüsse färben sich dabei rauchgrau. Versilberung und Bleichung fallen an diesen Zellen ebenso aus wie an den bisher beschriebenen pigmenthaltigen Elementen. Ferner findet man in den großen Zellen, in denen ohne Bleichung der Kern meist ganz vom Pigment verdeckt wird, den Nukleus exzentrisch gelegen, in pigmentreichen Elementen oft pyknotisch. Weiter aber zeigt die Heidenhain-Färbung, daß im Bereich der Geschwulst die Gliafasern erheblich vermehrt sind, viel dichter beieinander liegen als an der entsprechenden Stelle der linken Brückenhälfte. Diese Gliafasern legen sich eng an die beschriebenen Zellen an, deren Plasma nicht scharf begrenzt ist, sondern eine Art Maschenwerk bildet, in welchem die Gliakerne liegen. Kerne mit Fasern sind erheblich vermehrt. Diese Geschwulst, die nach ihrem histologischen Verhalten als Gliom zu betrachten ist, geht ohne scharfe Grenze in die benachbarte nervöse Substanz der Brücke über. Das dorsale Drittel der ganzen Dicke des Pons ist unverändert, das Ependymepithel ist unpigmentiert und vollständig erhalten.

Fassen wir das Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung der Brücke zusammen, so liegt in dieser eine doppelte Geschwulstbildung vor. Nämlich einmal greift der Tumor der Meningen in Gestalt kolbenförmiger Fortsätze auf die eigentliche nervöse Substanz über, dann aber liegt im Pons selbst ein kleines, unscharf begrenztes Gliom, in dessen nächster Umgebung und zwischen dessen Zellen melaninhaltige, große Elemente liegen. Auf die Herkunft derselben werde ich später noch genauer zu sprechen kommen. — Vom Großhirn selbst wurden mikroskopisch untersucht der rechte Gyrus fusiformis und der Gyrus hippocampi, der Hippocampus, der Gyrus cinguli, die Stammganglien, kurz diejenigen Bezirke, welche eine schwarzbraune Färbung darboten. Um die histologische Beschreibung nicht zu sehr auszudehnen, bringe ich nur einen wichtigen Befund im Gyrus hippocampi und im Hippocampus.

Diese Windung wie der Hippocampus und das Unterhorn sind im Schnitt quer getroffen. Die schon mehrfach erwähnte diffuse Geschwulst findet sich auch in den Einsenkungen der Pia. Einzelne der Tumorzellen enthalten wieder Melanin, größere im Schnitt getroffene piale Gefäße enthalten in keiner ihrer Wandschichten diesen Farbstoff. Dagegen weisen in der Rinde wie in der Marksubstanz gelegene Gefäße wieder große rundliche, melaninhaltige Zellen in der beschriebenen perivaskulären Anordnung auf. Weiter aber findet man auch einen mikroskopisch schärfer begrenzten Herd, bestehend aus vielen pigmenthaltigen Elementen. Er liegt im Gyrus hippocampi und im Hippocampus und reicht bis nahe an das Ependymepithel des Unterhorns. Dieser Abschnitt enthält aber auch auffallend reichlich Gefäße, die nach dem Aufbau ihrer Wand als Kapillaren anzusprechen sind. Diese werden nun dicht umlagert von in epithelähnlichem Verbande aneinanderliegenden Zellen, deren Mehrzahl einen hohen Melaningehalt zeigt (Fig. 7). Die Zellen selbst sind ziemlich groß, liegen ohne deutlich nachweisbare Zwischensubstanz aneinander, ihr Kern ist ziemlich chromatinarm. Nach Bleichung zeigt ihr Plasma ebenfalls eine wabig-vakuoläre Beschaffenheit, aber distinkte Granula können nicht nachgewiesen werden. Mit dem Ependym-

epithel haben die Zellen keine Ähnlichkeit, Wimperfortsätze sind auch dort nicht zu beobachten, wo die Zellen kleine Hohlräume umschließen, in denen weder Blutzellen jemals zu finden waren, noch eine Endothelbegrenzung. Hingegen stimmen die großen pigmenthaltigen Elemente, was den Kern anbelangt, mit großen Gliazellen überein. Manchmal ist hier zu beobachten, daß die Endothelien der den melanotischen Tumor durchsetzenden Kapillaren in ihrem Protoplasma feinkörniges Melanin eingelagert zeigen. In der Umgebung der zu einem geschlossenen Verbands vereinigten Zellen findet man Elemente, die sicher als Gliazellen aufzufassen sind, welche ebenfalls ein nach seinem Verhalten auch als Melanin zu bezeichnendes Pigment in Form feiner Körner in

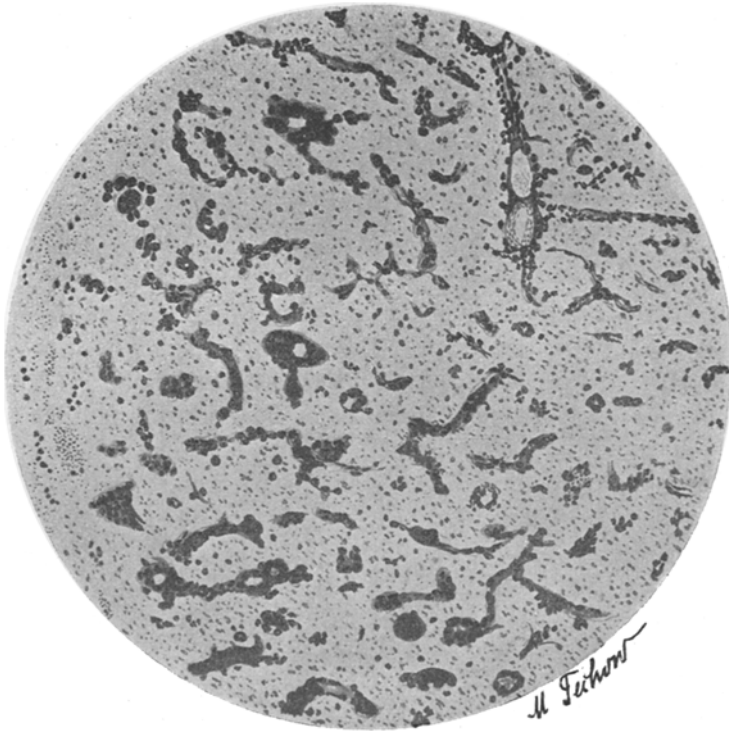


Fig. 7. Partie aus dem melanotischen Tumor im Gyrus hippocampi. Pigmentierte große Zellen Rosetten bildend, ferner in Stränge angeordnet; z. T. auch perivaskulär gelagert. Leitz Ok. 1, Obj. 3. (2196.)

ihr Plasma eingelagert haben (Fig. 8). Im Vergleich zur gesunden Seite ist hier die Zahl multipolarer Ganglienzellen gering, durch den melanotischen Tumor, in dessen Nachbarschaft auch wieder einzelne große, melaninhaltige Zellen liegen, ist die Hirnsubstanz verdrängt und ersetzt worden, aber eine Vermehrung von Gliafasern ist hier nicht festzustellen.

Beiläufig sei noch erwähnt, daß über dem Gyrus hippocampi durch eine erst mikroskopisch nachgewiesene Lücke in der Pia Hirnsubstanz ausgetreten ist; es handelt sich hier um eine kleine Hirnhernie, auf deren Bedeutung ich später zurückgreife. Der diffuse, meningeale Tumor umgibt auch die Plexusgefäße bis zu der

Stelle, an welcher sich der Glomus chorioideus erhebt, allein bedeckt von der Lamina epithelialis. Im bindegewebigen Gerüst des Plexus trifft man ebenfalls einzelne pigmenthaltige, rundliche und kurzspindelige Zellen an. Ependymepithel und Plexusepithel sind vollständig pigmentfrei. Das Plexusepithel selbst ist sehr mächtig entwickelt, die scharf begrenzten Zellen haben ein fein granuliertes Protoplasma, die Kerne liegen von der Zellenbasis abgewandt. Distinkte Körner konnte ich im Plasma der Epithelien nicht beobachten.

Über der Konvexität der Großhirnhemisphären hat sich in der Leptomeninx ebenfalls die diffuse Geschwulst ausgedehnt, aber ihre Ausbreitung ist keineswegs

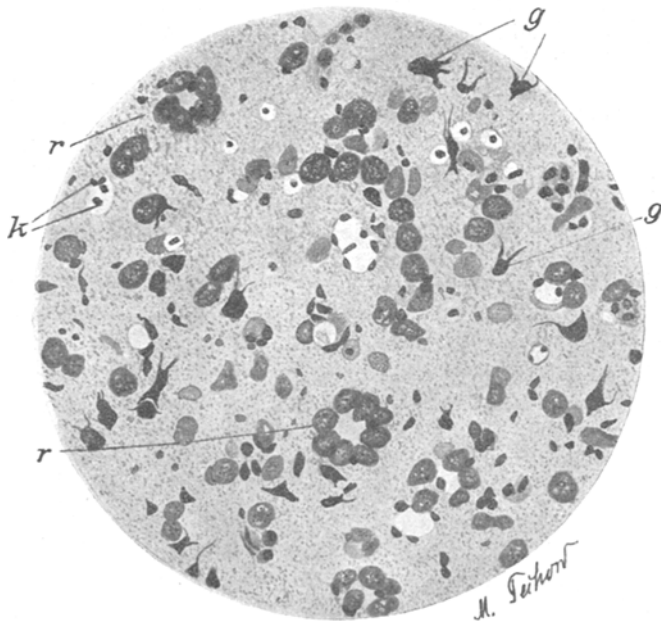


Fig. 8. Ausschnitt von Fig. 7, melanotische Geschwulst im Gyrus hippocampi bei starker Vergrößerung (Leitz Ok. 1, Obj. 8). Melaninhaltige Zellen — große Gliazellen Rosetten (*r*) bildend, unpigmentierte Ganglienzellen (*g*), Kerne von kleinen Gliazellen (*k*).

eine so starke wie an den genannten Stellen der Hirnbasis. Gerade aber an der Konvexität der Hemisphären ist die Hirnsubstanz durch den Ventrikelhydrops am stärksten verdünnt. Aus der ungleichmäßigen Reduktion der Hemisphären an Basis und Konvexität darf man wohl folgern, daß die konvexen Teile der Hemisphären dem auf Grund hydrostatischer Gesetze nach allen Richtungen gleichstarken Druck weniger ausweichen konnten, vielleicht erklärt sich die geringere Ausbreitung der pialen Geschwulst an der Konvexität ebenfalls dadurch, daß dem wachsenden Tumor hier ein größerer Widerstand sich bot. Die Verschmälerung der Hirnsubstanz ist im wesentlichen auf Kosten der Marksubstanz erfolgt, die sich

nur noch als schmale Lage eines dichten Gliagewebes darstellt. Schnitte durch die Stammganglien lassen ein wohlausgebildetes Ependymepithel ohne subependymäre Gliawucherung erkennen, die Ganglienzellen sind melaninfrei, einzelne pigmenthaltige (Melanin) Zellen sind vorhanden.

Das Rückenmark wurde in den verschiedenen Höhen auch mikroskopisch untersucht. Die Verteilung von grauer und weißer Substanz ist überall eine ganz regelmäßige, die Fasern der Pyramidenvorderstränge, des Fasciculus antero-lateralis, der Kleinhirnseitenstrangbahn wie der Hinterstränge haben sämtliche gut ausgebildete Markscheiden. Diese fehlen nur an den Fasern der Pyramidenseitenstränge. Doch ist dieser Befund bei Neugeborenen die Regel, auch bei Kindern im ersten Lebensjahr noch häufig zu erheben, und er muß nicht als sekundäre Strangdegeneration gedeutet werden, wenngleich eine solche bei lange bestehendem Hydrozephalus eintreten kann. Der Canalis centralis ist in allen Teilen des Rückenmarks offen, von Ependymepithel ausgekleidet. Eine tumorartige Zellproliferation ist an keiner Stelle zu beobachten, die Ganglienzellen der grauen Substanz sind melaninfrei; aber es finden sich auch nirgends innerhalb der Rückenmarksubstanz pigmenthaltige Zellen. Die weichen Rückenmarkshäute Pia und Arachnoidea durchsetzt ein diffus sich ausdehnender, zellreicher Tumor; von ihm rührt die schonmakroskopisch erkennbare grauweiße Verdickung der spinalen Leptomeningen her. Diese ist jedoch nicht überall gleichstark an der Zirkumferenz der Medulla spinalis, die Dicke der weichen Häute beträgt dorsal 2 mm, seitlich 1 mm, vorn nur 0,5 mm. Die Tumorzellen bald rund, seltener länglich, sind vollständig gleich gebaut denen, die in der zerebralen Leptomeninge gefunden wurden. Aber alle Geschwulstzellen sind am Rückenmark vollständig frei von melanotischem Pigment. Zwischen den Zellen, welche bisweilen in konzentrischer Anordnung Mäntel um piale Gefäße bilden, liegt stets ein lockeres Bindegewebe, das sich mit van Gieson deutlich rot färbt. Der diffuse Tumor dringt nur auf ganz kurze Strecken mit den pialen Septen vor, greift aber nirgends auf die nervöse Substanz selbst über. Dagegen werden die hinteren Wurzeln auf ihrer intraduralen Strecke von zahlreichen Geschwulstzellen umschlossen. Die Dura mater spinalis wird von der Geschwulst nicht erreicht, aber in ihren inneren Bindegewebslagen von vielen multinukleären Leukozyten durchsetzt, welche auch in großer Zahl den subduralen, interarachnoidealen und subarachnoidealen Raum erfüllen.

Histologische Untersuchung der Nebennieren und des Plexus solaris. An der Nebennierenrinde lassen sich Zona glomerulosa, fasciculata und reticularis deutlich erkennen, gerade die erstgenannte Zone ist besonders stark ausgebildet. Die Zellen der Zona reticularis enthalten viel Lipoid, ebenso geben sich in die Marksubstanz verlagerte Teile der Zona reticularis durch ihren Gehalt an lipoider Substanz als dieser zugehörig zu erkennen. Die Marksubstanz ist vielleicht etwas schmal; in ihr liegen zahlreiche, stark chromaffine Zellen, sympathische Bildungszellen und Ganglienzellen. In der Rinde fallen Abschnürungen einzelner Zellgruppen auf, sogenannte Rindenadenome. Die im Plexus solaris aufgefundene echte akzessorische Nebenniere besteht aus Rinden- und Marksubstanz. Besonders betont sei aber, daß sich weder in den Zellen der Marksubstanz der Nebennieren, noch in den Ganglienzellen der sympathischen Ganglien melanotisches Pigment nachweisen ließ, auch das von K. Tuczek gefundene Lipofuszin in den Zellen der Rinde war nicht vorhanden; freilich dürfte dieses „Abnutzungspigment“ nach dem Alter des Kindes auch nicht erwartet werden.

Milz, Leber, Nieren, Lungen und Thyreoidea sind auch mikroskopisch vollständig frei von Melanin.

Stellen wir unter Berücksichtigung der Ergebnisse der histologischen Untersuchung die vorhandenen Veränderungen zusammen, so bestehen also gleichzeitig nebeneinander: multiple Melanome der Haut mit Neurofibromatose

der Hautnerven, ein melanotischer Tumor im Großhirn, multiple Pigmentflecken in den verschiedensten Hirnteilen, herrührend von zahlreichen melaninhaltigen Zellen, ein kleines Gliom der Brücke mit teilweisem Melaningehalt seiner Zellen, eine Sarkomatose der Leptomeninx spinalis und cerebialis mit sekundärer Pigmenteinlagerung in diese Tumorzellen; endlich finden sich noch ein kongenitaler Hydrocephalus internus, eine eitrig-fibrinöse Leptomeningitis, erst im Anschluß an eine Punktion entstanden, und eine echte akzessorische Nebenniere.

Es muß im folgenden nun näher eingegangen werden auf die Histogenese der pigmenthaltigen Zellen im Gehirn, auf die Koinzidenz von multiplen Hautmelanomen mit einer Einlagerung zahlreicher melaninhaltiger Zellen in das Gehirn bei bestehender Sarkomatose der weichen Häute.

Aus den schon oben dargelegten Gründen glaube ich die Annahme einer Melanose des Gehirns oder die Verschleppung pigmenthaltiger Zellen in dieses Organ von einem primären melanotischen Tumor aus ablehnen zu dürfen. Einmal weil die inneren Organe wie Leber, Milz und Lymphdrüsen gar kein melanotisches Pigment aufweisen, dann aber, weil auch die Melanome der Haut keine Zeichen für ein bösartiges Wachstum zeigen. Demgegenüber betont freilich Ribbert, daß Metastasen von Melanomen vorkommen schon zu einer Zeit, in der die letzteren noch keinerlei Kriterien für ein malignes Wachstum erkennen lassen. Dann aber darf doch wenigstens eine einigermaßen vorhandene histologische Übereinstimmung zwischen primärer Geschwulst und sekundären Neubildungen erwartet werden. Ausführlicher muß die Frage erörtert werden, ob nicht zwei voneinander unabhängige Neubildungen vorliegen, nämlich neben den Melanomen der Haut eine Melanomentwicklung und Melanose des Gehirns, die aber von einer primären Melanosarkomatose der Meningen ihre Entstehung genommen hätten.

Eine diffuse Sarkomatose der Hirnhäute ist nicht so selten, auch primäre Melanosarkome, wie diffuse primäre Melanosarkomatose der Meningen sind mehrfach beobachtet worden. Die Sarkomatose dehnt sich in der Regel, wie auch in meinem Falle, sowohl auf die zerebralen wie spinalen Meningen aus, ebenso die Melanosarkomatose; jedoch waren, wie ich nochmals kurz hervorhebe, bei meiner Beobachtung die Tumorzellen der Pia spinalis überall pigmentfrei, auch die Ganglienzellen des Rückenmarks enthielten weder Lipofuszin noch Melanin, welche beiden Pigmente nach Huecks Angaben nebeneinander in der Ganglienzelle vorkommen. Broniatowsky hat auf M. B. Schmidts Veranlassung systematisch die Leptomeningen untersucht und gefunden, daß es eine physiologische Melaninpigmentierung gibt, welche im spinalen Überzug der Medulla oblongata besonders stark ausgebildet zu sein pflegt. Bindegewebszellen der Pia und der Adventitia bilden das melanotische Pigment, aber vor dem 6. Lebensjahr ist dies nicht vorhanden (Broniatowski). Am Prädilektionsort der physiologischen Pigmentierung — an der Medulla oblongata — fand ich die Zellen des diffusen Sarkoms stets völlig

melaninfrei, hingegen reichliches Pigment in den Geschwulstelementen jedesmal dort, wo die braunschwarze Färbung der Gehirnabschnitte, herrührend von einer großen Zahl pigmenthaltiger Zellen, schon mit bloßem Auge zu erkennen war. Die isolierte verdickte Pia-Arachnoidea erscheint hier makroskopisch nicht braun, dem entspricht auch die Tatsache, daß der Pigmentgehalt der pialen Geschwulstzellen, die Zahl pigmentierter Zellen in der Leptomeninge stets geringer ist als im Gehirn selbst. Berücksichtigt man das Vorkommen pigmentierter Zellen in den perivaskulären Lymphscheiden, darf man aus dem Unterschied im Pigmentgehalt und in der Zahl melaninhaltiger Zellen zwischen Gehirn und Pia einen Schluß ziehen, so spricht mehr dafür, daß an gewissen Stellen ein Pigmenttransport stattgefunden hat in der Richtung vom Gehirn zur Pia. So wäre es auch verständlich, daß hier nicht nur die Sarkomzellen mit Melanin beladen angetroffen werden, sondern daß auch präexistente Bindegewebszellen mit typischer Chromatophorengestalt, aber auch die multinukleären Leukozyten, die Exsudatzellen, abgeführtes Pigment im Bereiche der Pia cerebialis aufgenommen haben. Der Umstand, daß stellenweise die Gefäßendothelien gleichfalls pigmentiert sind, spricht auch für die Annahme einer Pigmentwanderung. Daß diese aber auf dem Blutwege erfolgt ist, darf aus der Tatsache, daß die Endothelien Melanin enthalten, nicht ohne weiteres geschlossen werden.

Wollte man die umgekehrte Richtung des Pigmenttransports — nämlich von außen nach innen — annehmen, so wird es schwierig, eine Erklärung dafür zu finden, daß man über der melanotischen Geschwulst im Gyrus hippocampi nur eine relativ geringe Zahl der Sarkomzellen pigmentiert findet, daß die Pigmentation derselben in der Pia an der Konvexität der Hemisphären ganz fehlt, während doch auch dort sowohl in der Rinden- wie in der Marksubstanz melaninführende Zellen, zum Teil auch in perivaskulärer Anordnung, gefunden werden. — Somit gewinnt die Annahme eines primären Melanoms im Gehirn an Wahrscheinlichkeit. Um primär multiple melanotische Geschwülste kann es sich nicht gut handeln, da, wie erwähnt, nur im Bereich des Gyrus hippocampi die pigmenthaltigen Zellen eine einigermaßen geschwulstartige Anordnung zeigen, von den Zellen des Glioms nur ein Teil stärker pigmentiert ist. Bei der ausgedehnten Verbreitung melaninhaltiger, mit den Chromatophoren nicht übereinstimmender Zellen in den verschiedensten Teilen von Groß- und Kleinhirn wäre es doch zum mindesten auffallend, daß jene Elemente, wollte man sie eben als verschleppte Geschwulstzellen betrachten, an keiner Stelle, wenn auch nur zu einer kleinen Tochtergeschwulst, sich entwickelt haben sollten.

Zwei weitere Fragen schließen sich hier unmittelbar an: Liegt eine Melanose im Gehirn bei primärem Melanom in diesem Organ vor oder handelt es sich um eine gewebliche Mißbildung mit der Persistenz besonderer, zur Melaningenese befähigter Zellen im Gehirn? endlich aber: Von welchen Elementen sollen die pigmenthaltigen Zellen im Gehirn abgeleitet werden? Mit der Beantwortung dieser

letzten Frage wird auch die erst aufgeworfene einer Entscheidung näher zu bringen sein.

Es gilt heute allgemein die Anschauung, daß nicht allein von der Haut, vom Auge, von den Hirnhäuten (primäre) melanotische Geschwülste ihren Ursprung nehmen können, sondern daß es auch zweifellos primäre Melanome im Zentralnervensystem gibt; denen nach K. Tuzeks Ansicht hinsichtlich der Histogenese noch die primären Melanome der Nebenniere angegliedert werden können.

Welche Zellen aber geben den Ausgangspunkt für die primären Melanome des Nervensystems ab?

Pol beschreibt mehrere linsengroße Pigmentflecken an der Hirnkonvexität, an der ventralen Kleinhirnsfläche in die Rinde dieses Hirnteils hineinreichende Knoten, eine fleckförmige Braunfärbung der Pia-Arachnoidea des verlängerten Marks wie der Medulla spinalis. Pol läßt für seinen Fall die Entscheidung offen, ob bei dem gleichzeitigen Vorhandensein eines nicht prominenten, aber infiltrierend wachsenden Naevus pigmentosus der Haut, mehrerer Melanosarkome in inneren Organen „eine die physiologischen Grenzen überschreitende Melanose der Leptomeninx“ am Rückenmark in eine diffuse Melanosarkomatose übergegangen ist, im Gehirn in „multiple melanosarkomatöse Geschwülste“. Danach wären alle übrigen melanotischen Tumoren als Metastasen zu betrachten. Weiter erwägt Pol die Möglichkeit, daß das primäre Melanom der Haut in ein Melanosarkom übergehend alle weiteren Veränderungen verursacht hat; schließlich könnten auch zwei primäre Herde, nämlich ein malignes Melanom der Haut und eine Melanosarkomatose der Pia, angenommen werden. Was die Fälle primärer Melanosarkomatose der Leptomeningen betrifft, so ist bei diesen ein Übergreifen der Geschwulst auf die nervöse Substanz häufig beobachtet worden. In Virchows Mitteilung sind in der Pia begrenzte, geschwulstartige wie diffuse, zusammenfließende, melanotische Einlagerungen vorhanden, jedoch greifen die Knoten nicht auf die Hirnsubstanz über; Virchow faßt aber doch die ganze Veränderung als diffuses Sarkom mit teilweisem Pigmentgehalt der Zellen auf. Rokitanskys ähnliche Beobachtung werde ich später berücksichtigen. Die von Stoerck gewählte Bezeichnung „Melanosarkomatosis piae matris“ für ein umschriebenes Melanosarkom, ausgehend von der Tela chorioidea des 4. Ventrikels, mit zahlreichen Flecken und Knötchen in der zerebralen wie spinalen Pia, soll der „unizentrischen“ Entstehung der Neubildung gerecht werden. Den Ausgangspunkt bildet das piale Bindegewebe, die Geschwulstzellen wachsen nicht in die Hirnsubstanz hinein. Virchow wie Stoerck heben hervor, daß außerhalb des Zentralnervensystems keine abnorme Pigmentation festgestellt werden konnte. Die diffuse Braunschwarzfärbung der Leptomeninx über der Hemisphärenkonvexität, der Hirnbasis, dem Kleinhirn wie der Pia spinalis rührt im C. Sternbergschen Fall ebenfalls von einer Melanosarkomatose der weichen Häute her, aber es ist hier der meningeale Tumor in die Hirnsubstanz hineingewachsen. Sternberg wie Schopper fanden die runden oder polymorphen Geschwulstzellen in nicht perivaskulärer Gruppierung, beobachteten die perivaskulären Zellmäntel dort, wo sich die Geschwulst von der Pia aus in die Rinde oder bis in die Marksubstanz hinein erstreckte. Wie Schopper weiter ausführt (S. 95), findet ein Eindringen pigmenthaltiger Zellen in die nervöse Substanz hinein gerade dort statt, wo in der Pia keine kompakten pigmentierten Tumorerwucherungen vorliegen. Schopper teilt die diffusen Melanosarkome der Pia ein in solche aus Spindelzellen mit ausgesprochen perivaskulärer Anordnung der Geschwulstzellen und in vorwiegend aus runden Zellen zusammengesetzte, bei denen die perivaskuläre Anordnung nur teilweise vorhanden ist.

Die Anordnung der pigmenthaltigen Zellen um die Gefäße ist in meiner Beobachtung auch recht auffallend, aber sie tritt nicht innerhalb des diffusen Sarkoms hervor, sondern in der Gehirnssubstanz selbst, ist allerdings auch an Gefäßen an

der Grenze von nervöser Substanz und Leptomeninx festzustellen. Andererseits beschränkt sich die Melanosarkomatose bzw. die Pigmentierung der weichen Hirnhäute nicht wie in meinem Falle auf die zerebrale Pia-Arachnoides, sondern dehnt sich auch auf die spinale aus. So nimmt auch Thorel an, daß die Pigmentflecken und erbsengroßen „Pigmentklumpen“ in der Pia an der Hirnbasis wie die bald mehr zirkumskripten, bald mehr flächenhaften Pigmentanhäufungen in der weichen Rückenmarkshaut sämtlich autochthon entstanden sind, entstanden durch eine sarkomatöse Umwandlung des schon physiologischerweise pigmenthaltigen Bindegewebes der Leptomeninx, wenn auch die Pigmentzellenkomplexe dicht oberhalb der Cauda equina ein geschwulstartiges Wachstum zeigen. Rundliche und spindelförmige Zellen sind es, die in Thorels Beobachtung nur manchmal eine deutliche perivaskuläre Gruppierung zeigen, aber auch mantelartig die Pialgefäße umgebend, mit diesen in die Hirnsubstanz selbst sich hineinerstrecken, ohne jedoch infiltrativ in diese sich auszudehnen. Andererseits kann auch eine zweifellos primäre Melanosarkomatose der Hirnhäute nach der Art echter bösartiger Neubildungen in Gefäße einbrechen und in die Hirnsubstanz vordringen. So verhält sich das diffuse Melanosarkom der zerebralen und spinalen Pia, dessen Geschwulstzellen Schopper von den Chromatophoren der Pia mater ableitet.

Umgekehrt können melanotische Tumoren, die sicher als primär im Zentralnervensystem entstanden zu betrachten sind, auf die Hirn- und Rückenmarkshäute übergreifen und so zu einer Pigmentation derselben führen. Oder aber es entstehen, wie in Picks Mitteilung, in der Leptomeninx des Rückenmarks braunschwarze richtige Geschwülste, wobei der primäre melanotische Tumor im Rückenmark selbst gelegen ist. Auch Dobbartin faßt die braunschwarze Verfärbung in der Pia-Arachnoidea über den von ihm als langsam entstandene Metastasen gedeuteten Geschwülsten in der Medulla spinalis wie im Zerebellum als durch Verschleppung von Pigment entstanden auf. Die pigmenthaltigen Zellen sind rundlich, nicht verästelt oder epithelähnlich, die primäre Pigmentierung der weichen Hirnhäute lehnt Dobbartin ab. Das primäre Melanom hatte wohl seinen Ausgangspunkt vom Auge genommen.

Die perivaskuläre Lagerung der pigmenthaltigen Zellen wird aber nicht nur bei den primären Melanosarkomen der weichen Hirnhäute hervorgehoben, sondern sie findet sich auch bei den eben erwähnten primären Melanomen des Gehirns und Rückenmarks. Indessen muß hierbei doch die Möglichkeit erwogen werden, daß man es dabei nicht immer mit den Geschwulstzellen selbst zu tun hat, sondern daß es sich auch um die Aufnahme freigewordenen Pigments durch die Adventitialzellen handeln kann. Innerhalb der Gefäßbahn selbst fand ich nie freies Melanin, ja selbst die Kapillarendothelien waren nur vereinzelt mit diesem Pigment beladen. Indessen kann auch hier sehr wohl eine Wanderung des Farbstoffs von außen nach innen vorliegen. Katsurada, welcher bei primärem Melanosarkom des weichen Gaumens mit zahlreichen Metastasen in andere Organe, darunter auch

solchen in Gehirn und Rückenmark, eine „ausgedehnte“ Pigmentierung der Kapillarendothelien beobachtete, bei Lagerung der Geschwulstzellen um diese Kapillaren, vertritt auch die Anschauung, daß die Gefäßendothelien nicht nur vom Lumen aus, sondern auch von außen her Pigment aufzunehmen fähig sind.

Das kann aber um so eher geschehen, als wir schon bei den perivaskulären, pigmentierten Zellen mit einer Pigmentaufnahme durch Adventitialzellen rechnen müssen. Diese haben phagozytäre Eigenschaften, deshalb darf man, wie Boit mit Recht betont, trotz der nach seiner Ansicht für die pialen Chromatophorome charakteristischen perivaskulären Gruppierung der Geschwulstzellen, nicht alle pigmentierten, um Gefäße gelegenen Zellen für Tumorelemente halten.

Aus diesen Feststellungen ergibt sich die Berechtigung der von mir oben geäußerten Ansicht, daß eine sekundäre Pigmentierung der meningealen Geschwulstzellen vorliegt. Die perivaskuläre Anordnung pigmenthaltiger Elemente wäre danach zum Teil nur als eine Phase dieses Pigmenttransports zu betrachten. So wird uns aber auch die Pigmentverteilung verständlich an den kolbenförmigen Fortsätzen, welche das piale Sarkom seitlich an der Brücke in diese hineinsendet. Hier sind gerade die äußersten Zellenlagen stark melaninhaltig; die zentral gelegenen pigmentarm oder, was noch häufiger, ganz pigmentfrei. Zwischen diesen Tumorfortsätzen liegen aber melaninhaltige Zellen von einem Typus, wie wir sie in den verschiedensten Abschnitten des Gehirns sahen, Zellen mit eigenartigem Bau, jedenfalls ganz verschieden von den Sarkomzellen. Ja auch extrazelluläres Pigment kommt gerade hier vor. Da sich jedoch diese Geschwulstkolben vornehmlich um Gefäße herum gebildet haben, ist der Gedanke nicht von der Hand zu weisen, daß Bindegewebszellen des Gefäßbindegewebes, ausgestattet mit phagozytären Eigenschaften, hier die Mutterzellen des meningealen Sarkoms abgeben.

Nach allem handelt es sich also sicher nicht um eine primäre Melanosarkomatose der Meningen. Ehe ich aber weiter auf die Ableitung der Zellen dieses melanotischen Tumors wie auf die Wertung der isolierten zahlreichen Pigmentzellen im Groß- und Kleinhirn eingehe, müssen noch die Gründe dafür dargelegt werden, welche die diffuse Neubildung der Meningen als Sarkomatose bezeichnen lassen.

Die Unterscheidung zwischen einem diffusen Endotheliom der Leptomeninx, ausgehend von den Endothelien der perivaskulären Lymphscheiden und einem nicht pigmentierten diffusen Sarkom der weichen Häute, läßt sich nicht immer streng durchführen, jedenfalls zwingt der Nachweis einer faserigen Zwischensubstanz noch nicht zur Annahme eines Sarkoms. (Ricker). Freilich ist in meinem Falle die Interzellulärsubstanz recht verschieden stark entwickelt, ferner durchsetzen die Tumorzellen auch die Peri- und Endoneuralscheiden der vorderen und hinteren Wurzeln. Hier kann man an einzelnen Nervenfasern einen Zerfall der Markscheiden feststellen, die Achsenzylinder sind dagegen vollständig erhalten. Wenn nun auch die Degeneration einzelner Markscheiden lediglich eine Folge der Druckwirkung von seiten des Tumors sein könnte, so darf die Durchsetzung der Nervenhiillen mit

den Geschwulstzellen doch wohl im Sinne eines infiltrativen Wachstums gedeutet werden, und das erwähnte Einwachsen seitlich am Pons mit Übergreifen auf die nervöse Substanz entspricht auch mehr dem Verhalten maligner bindegewebiger Tumoren.

So möchte ich an der Annahme eines diffusen Sarkoms der Leptomeningen festhalten, und es paßt hierzu ferner der Umstand, daß die Geschwulstzellen auch die bindegewebige Platte der Tela chorioidea durchsetzen, was bei dem diffusen Sarkom der weichen Hirnhäute recht häufig der Fall zu sein pflegt.

Und doch wird man sich noch die Frage vorlegen müssen, ob nicht der diffuse meningeale Tumor genetisch mit dem in der Brücke gelegenen Gliom zusammenhängen könnte. Daß Gliome des Zentralnervensystems, sowohl die des Gehirns wie die des Rückenmarks, auf die Leptomeningen übergreifen und über diese hin diffus sich ausbreiten, wissen wir durch die Untersuchungen von Pels-Leusden, Löhe und andern. Pels-Leusden vertritt für seine Beobachtung die Ansicht, daß das im Sakralmark gelegene Gliom sich kontinuierlich entwickelt hat über die weichen Rückenmarkshäute hin bis zur Hirnbasis. Entscheidend ist dabei, daß sich zwischen den Lamellen der Pia nicht nur Gliazellen und ähnliche Elemente finden, sondern daß auch faserige Glia vorhanden ist. Für meinen Fall konnte ich aber den Nachweis erbringen (Stufenserien), daß das Brückengliom an keiner Stelle die gliöse Randzone durchbricht, daß gerade dort, wo das diffuse Sarkom der Meningen und das Gliom räumlich sehr nahe beieinander liegen, die histologische Verschiedenheit der beiden Geschwülste besonders klar zutage tritt.

Anders liegen die Verhältnisse im Bereich des Gyrus hippocampi. Es wurde oben darauf hingewiesen, daß über dieser Hirnwindung die Pia eine Lücke aufweist, durch welche sich nervöse Substanz zwischen die Maschen der Arachnoidea vorschiebt. Es handelt sich dabei vornehmlich um Gliagewebe. Verklumpung der Gliafasern, Schrumpfung wie Quellung der Gliazellen finden sich an dieser ektopischen nervösen Substanz, welche wieder von den Zellen des diffusen meningealen Sarkoms begrenzt wird. Eine stärkere zellige Infiltration an den prolabierte Hirnteil fehlt, nur die obengenannten degenerativen Veränderungen sind festzustellen. Man wird nicht fehlgehen, wenn man die ganze Veränderung als eine der kleinen Hirnhernien deutet, wie sie bei starker intrazerebraler Drucksteigerung vorkommen (v. Recklinghausen). Ein Eindringen des vorge-drängten Hirnabschnitts in die Spalten der Dura, so wie das Woyno für die „physiologischen“ Hirnhernien beschrieben hat, kommt für meine Beobachtung schon deshalb nicht in Frage, weil die Hernie nicht unmittelbar an der Hirnbasis, sondern zwischen zwei Windungen gelegen ist. Aber auf die Beschreibung, welche Woyno gegeben hat, paßt vollständig, daß nicht die Pia den Hirnprolaps begrenzt, sondern die von den Sarkomzellen durchsetzte Arachnoidea; daß an der Pia ganz deutlich eine Lücke zu beobachten ist. Man darf sich aber die Entstehung dieses Piaspaltes nicht etwa so vorstellen, die weiche Hirnhaut sei dem starken intra-

zerebralen Drucke nachgebend schließlich an dieser Stelle eingerissen, sondern es liegen eben, wie das Woyno näher ausführt, von vornherein Entwicklungsstörungen von seiten der Hirnhäute vor. Weil aber solche überhaupt, wie ich noch weiter ausführen werde, die Grundlage für die gesamten Veränderungen an den aus dem Ektoderm sich differenzierenden Organsysteme abgeben, so habe ich auch diesem Befund von Hirnhernien eine größere Beachtung geschenkt.

Andrerseits ist es nicht nur hinreichend bekannt, daß Gliome der Hirnsubstanz auch an umschriebener Stelle auf die Leptomeninx übergreifen, sondern daß auch normales Gliagewebe dieses Verhalten bisweilen zeigt (Stumpf). An der genannten Stelle des Gyrus hippocampi ist ein Gliom in der Hirnrinde sicher auszuschließen. Lahmeyer hat neuerdings eine Geschwulstbildung im Gehirn und Rückenmark wie in den weichen Häuten beschrieben. Den im Septum pellucidum gelegenen Tumor spricht Lahmeyer unbedingt als ein Gliom an, neigt auch dazu, den Tumor im Rückenmark wie in den Meningen als solches zu deuten. Nun möchte ich nochmals betonen, daß eine mit van Gieson sich gelb färbende Zwischensubstanz zwischen den Geschwulstzellen in der Pia und Arachnoidea nirgends nachgewiesen werden konnte, daß auch ein sogenanntes Glioma sarcomatodes (Borst) nicht angenommen werden kann, da eine Interzellulärsubstanz vorhanden ist, und zwar eine bindegewebige, die meines Erachtens sicher nicht ausschließlich als das präexistente Bindegewebe der Leptomeninx betrachtet werden darf. — Weiter auf die bisher veröffentlichten Fälle der Meningen einzugehen, erachte ich für unnötig, zumal sich eine umfassende Zusammenstellung in der erwähnten Arbeit Lahmeyers findet.

Auf einen Punkt aber möchte ich doch hinweisen, nämlich auf die ungleichmäßige Tumorentwicklung am Rückenmark. Diese ist an dessen dorsaler Zirkumferenz viel mächtiger, während dies am Gehirn für die basalen Teile zutrifft. Es scheint mir diese auch von Lahmeyer beobachtete Ausbreitungsform doch von besonderen Raumverhältnissen abzuhängen, welche an den genannten Stellen dem wachsenden Tumor eine größere Ausdehnungsmöglichkeit gestatten. Gerade bei Kindern sah ich häufig bei eitriger Leptomeningitis, entstanden im Anschluß an eine Osteomyelitis des Felsenbeins, daß die Eiteransammlung an der dorsalen Hälfte der spinalen Leptomeningen viel stärker ist, daß dasselbe auch für die leukozytäre Infiltration der weichen Häute gilt. Die davon herrührende Verdickung der Meningen ist also auch bei der eitrigen Leptomeningitis nicht an der ganzen Zirkumferenz des Rückenmarks gleichmäßig. Bei einem früher von mir sezierten Fall von diffuser Sarkomatose der Hirn- und Rückenmarkshäute (941/1911) bei einem 26 jährigen Manne mit den klinischen Symptomen eines Brückentumors fand ich ebenfalls die mächtigste diffuse Geschwulstentwicklung über dem Chiasma und dem Pons, am Rückenmark über dessen dorsaler Hälfte. Auch Kawashima stellte bei einem diffusen Sarkom der Meningen, das von einem primären Sarkom der Dura mater spinalis ausgegangen war, fest, daß die Dorsalfläche der spinalen weichen Häute erheblich stärker von der Geschwulst durchsetzt wird als der ven-

trale Teil. Er vermutet, daß die Rückenlage schwerkranker Patienten als ursächliches Moment für jene relativ häufige Art der Ausbreitung an den Meningen berücksichtigt werden muß. Dieser Ansicht wird man im allgemeinen beipflichten dürfen, jedoch ist auch noch zu berücksichtigen, daß Odyniec die Endothelknoten der *Arachnoidea spinalis* gerade auf „der hinteren Fläche des Rückenmarks“ regelmäßig gefunden hat, von welchen vielleicht manche multiplen und diffusen Neubildungen der Meningen ihren Ausgang nehmen. — Wie verhält es sich aber mit der Herkunft der melaninhaltigen Zellen, welche bald vereinzelt, bald in Gruppen, bald in ausgesprochen perivaskulärer Anordnung in der Hirnsubstanz zu finden sind? Bei der mikroskopischen Beschreibung des Glioms in der Brücke wie des melanotischen Tumors im Gyrus hippocampi wies ich darauf hin, daß eine Pigmentierung von Gliazellen in der Umgebung dieser Neubildungen nicht auszuschließen sei. Damit erhebt sich die weitere Frage, ob das Melanin von solchen Elementen nur aufgenommen wurde, oder ob es in diesen Zellen gebildet ist; weiter ob histogenetische Beziehungen zwischen den vereinzelt pigmentierten Zellen und denen des Melanoms im Hippocampus bestehen. Ribbert leitet die primären melanotischen Geschwülste des Zentralnervensystems, die er auch als Chromatophorome bezeichnet, von den Pigmentzellen der Pia ab, hebt aber hervor, daß vorwiegend Zellen mit zahlreichen Ausläufern — Chromatophoren — die Tumorelemente darstellen. Sicher treten in meinem Fall solche Zellformen ganz in den Hintergrund, sie fehlen innerhalb des Gehirns vollständig, finden sich nur vereinzelt zwischen den Sarkomzellen in den weichen Häuten des Gehirns. Aber freilich, der Form darf kein zu großer Wert beigelegt werden, sie kann ja durch die starke Pigmentbildung, wohl allein schon durch Aufnahme von Melanin, wesentlich verändert werden.

So soll nach einer von vielen vertretenen Ansicht die reichliche Pigmentanhäufung mit einem Absterben der Zelle verbunden sein, und Rößle, welcher das Pigment aus dem Kern entstehen läßt, vertritt auch die Ansicht, daß unter der starken Pigmentbildung die Zelle zerfällt. Mit der starken Pigmentproduktion soll eine biologische Änderung der Zelle eintreten, die nach Rößle in einem Verlust der Teilungsfähigkeit wie der schrankenlosen Proliferation zu erblicken wäre.

Gewiß könnte man sich für meine Beobachtung dadurch den Umstand erklären, daß die zu einem umschriebenen Tumor vereinigten, stark melaninhaltigen Elemente kein deutlich destruktives Wachstum zeigen. Die Bleichung des Pigments läßt in der Tat an manchen Zellen Pyknose der Kerne wahrnehmen, sie zeigt aber weiter, daß gerade die großen Zelltypen in vieler Hinsicht Ähnlichkeit haben mit den Riesenzellen in Gliomen, welche nach Borst (zit. nach Meyer) auf eine mangelhafte Differenzierung der gemeinsamen Mutterzelle von Ganglienzellen und Gliazellen zurückgeführt werden sollen.

Die Kernlage, die Beschaffenheit des Protoplasmas, die Größe der pigmentierten Zellen stimmen überein mit den Elementen, die O. Meyer als den „Haupt-

zelltypus“ von Riesenzellengliomen beschrieben hat. Auch er erwähnt die häufige perivaskuläre Lagerung dieser Zellen, in deren Kerne freilich Meyer nie einen Nukleolus nachweisen konnte. Dieser fehlt übrigens auch in den epithelial gruppierten Zellen des melanotischen Tumors im Hippocampus. Hier findet sich aber auch keine Trennung der Zellelemente durch Fibrillen, welche Ribbert zwischen den Zellen der Chromatophorome beobachtet hat. Eine Zwischensubstanz ist auch dort nicht vorhanden, wo, wie im Kleinhirn, nur einige wenige Zellen beieinander liegen. Hier aber zeigen annähernd gleichgroße Elemente sowohl feine Melaninkörner im Protoplasma wie auch eine dichte Anhäufung dieses Pigments. Man wird aber, wie das nun auch Ribbert hervorhebt, aus der Pigmentmenge noch keinen Schluß auf das Alter der Zelle machen können, vielmehr mit Wieting und Hamdi daran festhalten dürfen, daß zur Pigmentbildung befähigte Zellen auch in ihren Jugendstadien — im „Beginne ihres Entwicklungszyklus“ schon Pigment bilden.

Wegen der erwähnten epithelialen Gruppierung der melaninhaltigen Elemente, der gewissen Übereinstimmung mit den Gliazellen trage ich Bedenken, die Tumorzellen wie die solitären Pigmentzellen von den physiologischerweise pigmentierten Adventitialzellen oder von versprengten pialen Chromatophoren abzuleiten. Obersteiner bezeichnet das Pigment der Adventitialzellen als lipophile Substanz. Lipoide konnte ich in den pigmentierten Zellen innerhalb des Gehirns nicht nachweisen, jedoch zeigte das Pigment das Verhalten des Melanins. Eine hämoglobinogene Pigmentation kommt nicht in Frage, da der Farbstoff weder durch Säuren noch durch Alkalien angegriffen wurde, aber auch keine Eisenreaktion gab; daß übrigens an den Meningen eine diffuse hämoglobinogene Pigmentierung vorkommt, zeigt der schon oben erwähnte Fall Kawashimas. Schwieriger war die Entscheidung, ob in den pigmentierten Zellen nicht außer Melanin noch Lipofuszin vorhanden ist, welches sich sowohl in Adventitialzellen wie in Gliazellen findet. Melanotisches Pigment ist dagegen in Ganglienzellen und in der Leptomeninx eine physiologische Erscheinung, in melanotischen Tumoren kommen ferner nach Hueck außer Melanin auch Lipofuszin und Hämatoidin vor. Ich kann aber nur wiederholen, daß in allen pigmentierten Zellen, wie ich sie vereinzelt oder tumorbildend in den verschiedensten Teilen von Großhirn und Kleinhirn wie im Pons fand, der Farbstoff ein Verhalten gegen Wasserstoffsuperoxyd (Bleichung) und gegen Silbernitrat (Reduktion) zeigte, wie es nur dem Melanin eigen ist (Hueck, Tuczak).

Überblicken wir aber, an welchen Orten wir in dem kindlichen Organismus überhaupt Melanin nachweisen konnten, so sind es außer den Epithelien des Stratum germinativum der Epidermis, den Naevuszellnestern, den Zellen der Hautmelanome, deren Elemente ich mit andern vom Epithel ableite, die verschiedensten Bezirke des Gehirns, in denen sich zahlreiche melaninhaltige Zellen und melanotische Tumoren finden. Es handelt sich also nur um Organsysteme, die aus dem

Ektoderm ihre Entstehung nehmen, und wenn manche Bindegewebszellen der zerebralen Leptomeninx und die Elemente der diffusen meningealen Geschwulst echtes Melanin enthalten, so liegt hier, wie ich oben auseinandergesetzt habe, nur eine Pigmentaufnahme vor. Die pigmentierten Zellen im Gehirn sind wohl als mangelhaft differenzierte Abkömmlinge des Neuroepithels zu betrachten, für diese Auffassung spricht einmal die erwähnte epitheliale Anordnung im Gyrus hippocampi und das Vorkommen endothel und -blutfreier Kanäle, die von den Zellen umschlossen werden und denjenigen Bildungen gleich erachtet werden dürften, die in Gliomen als neuroepitheliale Einschlüsse hinreichend bekannt sind. Diese leiten sich vom Epithel des primitiven Neuralrohrs ab, aus dem auch die Gliazellen hervorgehen (Stroebe). Durch diese Annahme einer mangelhaften Differenzierung erklärt sich dann weiter das über fast alle Hirnabschnitte sich erstreckende, nicht selten symmetrische Auftreten der pigmenthaltigen Elemente und Pigmentherde, und es läßt sich ferner damit vereinbaren, daß auch noch eine gröbere Entwicklungsstörung am Gehirn vorliegt, nämlich der Hydrocephalus internus. Das Besondere ist, daß die vom Neuroepithel abzuleitenden Zellen die Fähigkeit zur Melaninbildung besitzen. Die Naevi der Haut werden ja auch meist als lokale Mißbildungen aufgefaßt, und die vom Deckepithel abgeleiteten Zellen der Melanome können, wie jenes, Melanin produzieren. Daß sich aber auf dem Boden geweblicher Mißbildungen oder Fehlbildungen nicht selten echte Geschwülste entwickeln, ist allgemein anerkannt und bedarf deshalb hier keiner weiteren Erörterung.

Mit diesen Überlegungen trete ich der Ansicht von Wieting und Hamdi bei, welche die Melaninbildung als eine spezifische Eigenschaft allein der Epithelien betrachten und in konsequenter Durchführung ihrer Anschauung sowohl die Melanoblastome im Innern des Auges wie die des Zentralnervensystems vom Neuroepithel ableiten, sie als Neuroepitheliome mit erhaltener Pigmentbildung auffassen. Die genannten Autoren gehen freilich noch weiter und führen auch die primären melanotischen Geschwülste der Meningen entweder auf abgesprengte Zellen des Ektoderms oder auf Abschnürungen von Neuroglia zurück, kurz sie halten eben auch für diese Neubildungen an einer „neuroepithelialen Abstammung“ fest.

Ich habe oben hervorgehoben, daß ein Teil der Zellen des in der Brücke gelegenen Glioms ebenfalls Pigment enthält, und daß es sich dabei um echtes Melanin handelt. Da sich aber im Pons auch extrazelluläres Melanin fand, so muß man immerhin zunächst daran denken, daß hier eine Pigmentaufnahme von seiten der Gliazellen vorliegt. Die Annahme ist durchaus erlaubt nach dem, was wir heute über die Herkunft der Fettkörnchenzellen im Gehirn und Rückenmark wissen. Das Pigment der Gliazellen ist nach Hueck zum größten Teil Lipofuszin, das der Ganglienzellen der Spinalganglien wie der Ganglienzellen des Sympathikus sowohl Melanin wie Lipofuszin, aber hier sind die beiden Farbstoffe oft schwer

voneinander zu trennen. Das Pigment der Neurohypophyse, welches nach Kohn auch in Gliazellen liegen soll, wird von der Mehrzahl aller Untersucher auch den fetthaltigen Abnutzungspigmenten zugezählt. Nach meinen eigenen Untersuchungen kann man aber hier neben Lipofuszin auch echtes Melanin antreffen. Spricht die Gegenwart melanotischen Pigmentes zunächst gegen den Gliacharakter der Zellen, so enthält doch andererseits auch das Gliom Zellgruppierungen, die an neuroepitheliale Einschlüsse erinnern. Man wird also nicht zu weit gehen in der Folgerung, daß die vom Neuroepithel abgeleiteten, mangelhaft differenzierten Elemente zwar sich mehrfach dem Typus der Gliazelle genähert haben, daß sie als gemeinsame Mutterzellen von Ganglienzellen und Gliazellen die besondere Fähigkeit beibehalten haben, Melanin zu bilden, welche bei vollkommener Differenzierung nur den ersteren eigen ist.

Die Melanome der Haut und der melanotische Tumor im Großhirn sind einander koordiniert, ebenso handelt es sich auch bei den Pigmentherden im Kleinhirn nicht um eine sekundäre Melanose. Es liegt meines Erachtens zweifellos eine auf Entwicklungsstörungen basierende abnorme Melaninbildung vor, eine angeborene „Erkrankung der pigmentbildenden Gewebe“. In diesem Zusammenhang ist aber das Verhalten der Nebennieren von allergrößter Bedeutung, zumal diese nicht selten als der Sitz primärer Melanome angegeben wurden.

Der an und für sich nicht häufige Befund einer echten akzessorischen Nebenniere mit voll ausgebildeter Rinden- und Marksubstanz beweist gewisse Anomalien in der Bildung der Nebennieren, deren Marksubstanz ja aber auch aus dem Ektoderm hervorgeht. Seitdem K. Tuczek nachgewiesen hat, daß das Rindenpigment dieser endokrinen Drüsen ein fetthaltiges Abnutzungspigment ist, muß bezüglich des Ausgangspunktes primärer Nebennierenmelanome auf die Marksubstanz als den sympathischen Anteil zurückgegriffen werden. Tuczek leitet auch einen von ihm untersuchten primären, doppelseitigen, melanotischen Nebennierentumor von „pathologisch veränderten Zellen des Neuroepithels“ ab. Wie früher geschildert, konnte ich weder in der Marksubstanz der Glandulae suprarenales noch in den sympathischen Ganglien des Plexus solaris ein melanotisches Pigment auffinden. Die den Plexus bildenden Nerven zeigen dagegen dieselben Veränderungen, die ich an den Nerven der Subkutis und Kutis als Neurofibromatose beschrieben. Weder das Interrenalsystem noch das Adrenalsystem kann nach dem Gesagten als Ausgangspunkt für die in meinem Falle vorhandenen Melanome in Betracht kommen, ebensowenig wie der zerebrale Teil der Hypophyse, in welchem ich Melanin nicht habe nachweisen können.

Herxheimer und Roth heben die topische Beziehung der Neurofibrome der Haut zu den Gefäßen hervor und vermuten, daß es sich um Wucherungen an sympathischen Nervenästen handelt. Diese Lagebeziehung ist bei den von mir beschriebenen Hautneurofibromen sicher nicht vorhanden. Neurofibromatose der spinalen peripherischen Nerven wie der sympathischen bei demselben Indivi-

duum ist öfters beobachtet worden (Kaulbach), aber auch das gleichzeitige Vorkommen von Neurofibromen und Gliomen läßt sich gut verstehen nach den früher zitierten Anschauungen Verocays.

Die Melaninpigmentierung wie überhaupt alle bei dem $\frac{3}{4}$ jährigen Kinde auffindbaren Veränderungen erstrecken sich also auf Organsysteme, die aus dem Ektoderm überstanden sind, mit Ausnahme des diffusen, bindegewebigen Tumors der Meningen, den ich aus angegebenen Gründen als Sarkom mit teilweise sekundärer Pigmentation der Geschwulstzellen auffassen muß. Indessen wurde gerade diese Kombination multipler Geschwulstbildungen mehrfach gesehen; so beschreibt Kaulbach bei einem 18 jährigen Mädchen neben multipler Neurofibromatose der peripherischen und sympathischen Nerven, neben Fibromen der Nervenwurzeln, Gliomen des Rückenmarks, pigmentierten Tumoren der Rückenhaut noch Sarkome der Dura, auch Verocay erwähnt in der obengenannten Arbeit fibro-endotheliale Neubildungen an der Pachymeninx. Ferner fanden sich in dem ersten, von Askanazy mitgeteilten Fall multiple, mit den Nervenwurzeln keineswegs immer im Zusammenhang stehende größere und kleinere Knoten an der zerebralen wie spinalen Dura. Diese erwiesen sich mikroskopisch als fibröse und psammöse Endotheliome, und erst eine weitere Untersuchung offenbarte, daß außerdem im Musculus sterno-cleido-mastoideus wie in der Bronchialwand noch echte Neurofibrome vorhanden waren.

In meinem Fall handelt es sich um ein diffuses Sarkom der Leptomeningen mit sekundärer Pigmentaufnahme durch die Geschwulstzellen. Diese Geschwulstbildung beschränkt sich auf das Bindegewebe, welches bei der Trennung von Medullarrohr und Ektoderm als subepitheliale Lage in engster Beziehung bleibt zum Zentralnervensystem einerseits, der Epidermis andererseits. So führt auch Pick die von ihm beobachtete melanotische Rückenmarksgeschwulst auf Chromatophoren zurück, die aus dem subektodermalen Bindegewebe bei der Bildung des Rückenmarks in dessen Substanz hineinverlagert worden sind. Die Zellelemente des im Gyrus hippocampi gelegenen Melanoms wie die vereinzelt pigmentierten Zellen kann ich nicht als Bindegewebszellen mit melanotischem Pigment — versprengte Chromatophoren — betrachten, denn zunächst haben sie nirgends die typische Gestalt dieser, dann aber enthalten ja die Zellen der Pia wie die Adventitialzellen wenigstens in den ersten Lebensjahren, nach Broniatowsky, noch kein melanotisches Pigment.

Wenn man die bisher vorliegenden Mitteilungen von primärer Melanosarkomatose der Meningen einer Durchsicht unterzieht, so fällt es auf, daß eine so umfangreiche Pigmentation der Haut, des Gehirns und des Rückenmarks meist dabei nicht gefunden worden ist; kleine Naevi pigmentosi werden allerdings erwähnt (Lindbom). Ausgedehnte Braunfärbung der Haut wie des Zentralnervensystems durch Melaninablagerung oder melanotische Geschwülste finden sich dagegen gerade in denjenigen Fällen, welche jugendliche Individuen betreffen. Darauf allein muß noch näher einge-

gangen werden. Bei einem 14 jährigen Mädchen fand Rokitansky ein überaus großes, erhabenes Pigmentmal am Rücken wie an beiden Seiten des Rumpfes; außerdem war eine schwarzbraune Verfärbung der Arachnoidea über der Hirnbasis, über dem Zerebellum, dem verlängerten Mark und dem übrigen Rückenmark vorhanden. In diesem Falle waren auch das Ependymepithel wie die Epithelien des Plexus chorioideus pigmentiert. Dieser Befund war weder in meiner Beobachtung noch in den gleich zu nennenden Fällen von Grahl und Oberndorfer zu erheben gewesen. Was aber die Angaben Rokitanskys über die Pigmentation der oben erwähnten Epithelzellen anbelangt, so ist es nicht unwahrscheinlich, daß zwei verschiedene Pigmente vorgelegen haben. In den Ventrikel-ependymzellen ist ein Lipofuszin meist vorhanden, in den Plexusepithelien dagegen kann es sich wohl um eine Melanineinlagerung gehandelt haben. Bei der umfangreichen Pigmentierung der Leptomeningen ist es denkbar, daß freies Pigment in den Liquor gelangt ist, von den Plexusepithelien aus diesem aufgenommen wurde. Denn nach den Untersuchungen Askanazys besitzen jene auch resorptive Funktionen und haben sicher nicht nur Bedeutung für die Produktion des Liquor cerebrospinalis.

Was nun die Hyperpigmentation der genannten Organsysteme anbetrifft bei Kindern in dem ersten Lebensjahr, wo man es zweifellos mit einer angeborenen Veränderung zu tun hat, so beschreibt Grahl bei einem neugeborenen Mädchen einen großen Schwimmhosennaevus neben vielen kleinen Pigmentflecken der Haut. Über den Naevusnestern ist das Epithel der Epidermis sehr stark pigmentiert, die Naevuszellen und die endoepidermoidalen Pigmentzellen zeigen eine große morphologische Übereinstimmung; jede Beziehung der Naevi, an deren Aufbau sich vielleicht noch andere präexistente Zellelemente der Kutis beteiligen, zu den Hautnerven fehlt. Abgesehen von einer Pigmentresorption durch die inguinalen Lymphdrüsen, findet sich außer der Haut nur noch am Gehirn eine auffallend starke Braunschwarzfärbung. Hier aber ist die Verteilung der Pigmentflecken auf die einzelnen Hirnabschnitte, die symmetrische Lokalisation durchaus ähnlich der, die ich oben geschildert habe, am meisten betroffen ist davon der Pons. Im Gegensatz zu Grahl, welcher die Fußfaserung pigmentiert fand, konnte ich weder in den Pedunculi cerebri noch im Bereich der Substantia nigra Pigment nachweisen. Noch ausgesprochener scheint die Braunfärbung des Gehirns in der von Oberndorfer gemachten Beobachtung gewesen zu sein, welche ein 8 Monate altes Mädchen betrifft, das außerdem einen hochgradigen kongenitalen Hydrozephalus zeigte. Bei der Durchsicht der mikroskopischen Präparate dieses Falles, welche mir Herr Professor Oberndorfer liebenswürdigerweise gestattete, konnte ich in Kleinhirnschnitten in großer Zahl melaninhaltige Zellen wahrnehmen, die hinsichtlich ihrer Form, ihrer Größe und Kernbeschaffenheit wie der Lagebeziehung zu den Gefäßen weitgehendste Übereinstimmung besitzen mit den von mir erhobenen Befunden. Ferner sind aber im ersten Falle auch „netzartig angeordnete“ Zell-

stränge in der Kleinhirnrinde anzutreffen, deren Zellen nur teilweise pigmentiert sind. Diese Veränderung wird von Oberndorfer als „endotheliomatöse Wucherung“ gedeutet. Zweifellos liegt hier eine echte Neubildung vor; daß die Mehrzahl dieser zu Strängen angeordneten Zellen nicht pigmentiert sind, spricht nach den früher gemachten Ausführungen noch nicht gegen einen genetischen Zusammenhang zwischen dem eigentlichen Tumor und den zahlreichen in den verschiedenen Schichten des Kleinhirns gelegenen Pigmentzellen. So betont ja auch Schopper, daß gerade dort, wo der Tumor im Kleinhirn ein echtes infiltratives Wachstum zeigt, die Pigmentmenge gering ist, und er faßt die Gesamtheit der Veränderungen als Melanosarkomatose der Pia auf. Man wird aber doch in Oberndorfers Beobachtung sich die Frage vorlegen müssen, ob es sich bei den Zellen der „endotheliomatösen Wucherung“ wirklich um echte Endothelien handelt, ob nicht eine Geschwulstbildung vorliegt aus Zellelementen, die als Abkömmlinge des Neuroepithels zu betrachten wären. Diese Möglichkeit erwägt übrigens auch Oberndorfer in der Arbeit über „Pigment und Pigmentbildung“, wo er seinen Fall nochmals bespricht und schon wegen der symmetrischen Anordnung der Pigmentflecken im Gehirn eine Ableitung der pigmentierten Zellen von eingewanderten pialen Chromatophoren ablehnt. Auch Grahl fand ja in dem Kleinhirn eigenartige „drüsige Gebilde“, sowohl in der Rinden- wie in der Marksubstanz, deren Zellen er hinsichtlich ihrer Histogenese in dem letztgenannten Sinne vom Neuroepithel abzuleiten geneigt ist. Aber Grahl hat in diesen Zellkomplexen, die bisweilen an die in Gliomen bekannten Rosetten erinnern, Anfänge der Pigmentbildung gesehen. Diesen von den beiden genannten Autoren erhobenen Befunden darf wohl die in meinem Falle im Gyrus hippocampi gelegene Geschwulstbildung genetisch an die Seite gestellt werden, für welche ich allerdings den Namen Melanom bzw. Melanoblastom beibehalten möchte. Denn mit dieser Bezeichnung soll der wichtigste Punkt: nämlich die Pigmentbildung, herausgehoben werden, während es mir nach dem oben vertretenen Standpunkt von geringerer Bedeutung zu sein scheint, ob es sich bei diesen vom Neuroepithel abgeleiteten Zellen um echte Epithelien allein handelt oder um mangelhaft differenzierte Gliazellen, für welche ich einen großen Teil der über das ganze Gehirn verstreuten melaninhaltigen Zellen betrachte. Handelt es sich doch beide Male um Elemente, die eben vom Ektoderm abstammen, dessen Derivate nach meiner Untersuchung allein melanotisches Pigment enthalten. Dagegen muß ich völlig ablehnen, daß die im Gehirn vorhandenen Pigmentzellen mit den Chromatophoren der Pia irgendwelchen Zusammenhang haben.

Bei der von mir vertretenen Auffassung bereitet auch das gleichzeitige Vorkommen von einem Gliom und einem Melanom dem Verständnis keine Schwierigkeiten mehr. Es konnte allerdings nicht sicher entschieden werden, ob in dem faserreichen Gliom der Brücke die Gliazellen das Pigment selbst gebildet oder freies Melanin nur aufgenommen haben. Daß freilich auch pigmentierte Gliome

vorkommen, beweist die von E. I. Kraus neuerdings gemachte Mitteilung. In den zum Teil spindelförmigen Riesengliazellen ependymärer pigmentierter Gliome fand Kraus ein Pigment, dessen „Eigenschaften teils dem Melanin, teils dem Lipofuszin“ zukommen; nach seinen Untersuchungen geht dieses Pigment aus Granulis hervor, die aus einer Lipoid-Eiweißverbindung bestehen. Da ich die von Kraus angegebene Tinktion in meinem Falle nicht mehr anwenden konnte, weil ich die histologische Untersuchung schon vor längerer Zeit abgeschlossen hatte, so kann ich zu dieser Ansicht keine Stellung nehmen. Wie ich indessen oben ausgeführt habe, zeigt das von mir nachgewiesene Pigment ausschließlich die Eigenschaften echten Melanins.

Bezüglich der Auffassung der gesamten Veränderungen meines Falles kann ich mich durchaus der Anschauung von Oberndorfer anschließen, daß „kontemporäre und adäquate Veränderungen vorliegen, deren Ursprung in den frühesten Perioden des Embryonallebens gesucht werden muß“; aber es läßt sich dies noch konkreter dahin fassen, daß es sich um Entwicklungsstörungen von seiten eines Keimblatts, nämlich des Ektoderms, handelt, auf deren Boden einerseits echte Geschwülste entstanden sind, während andererseits in den verschiedensten Teilen des Gehirns mangelhaft differenzierte Zellen, pathologisch veränderte Neuroepithelien, sich erhalten haben. Alle diese Elemente besitzen aber die Fähigkeit zur Melaninbildung, welche unter normalen Verhältnissen nur gewissen, weiter differenzierten Abkömmlingen des äußeren Keimblatts zukommt. So wäre die Summe der mannigfachen, miteinander scheinbar so schwer zu vereinigenden Veränderungen gewissermaßen auf eine Formel gebracht mit Ausnahme des diffusen Tumors in den Leptomeningen, den ich aus erwähnten Gründen als Sarkom bezeichnen mußte, und der Hautneurofibrome. Freilich handelt es sich bei den letzteren um eine Wucherung der Schwannschen Zellen, die ja auch ektodermaler Herkunft sind, aber daneben konnte eine Bindegewebsvermehrung festgestellt werden. Diese Neubildungen beschränken sich jedoch im wesentlichen auf die subektodermale Bindegewebslage, welche, wie Pick betont, bei der Bildung des Augenbechers, der Trennung des Ektoderms vom Medullarrohr, beim Schluß des Medullarrohrs jedesmal mitgezogen wird. Man geht danach wohl nicht zu weit in der Voraussetzung, daß auch diese Neubildungen auf dem Boden von Entwicklungsstörungen des Ektoderms und der ihm anliegenden Bindegewebszone entstanden sind. Dann würde uns auch verständlich, daß Teile der Epidermis in Gestalt der Naevuszellnester abgeschnürt werden, daß aus verlagerten Epithelien, welche Melanin produzieren können, die Hautmelanome ihre Entwicklung genommen haben. Vielleicht wird man, wenn nach Wieting und Hamdi nur die epithelialen Pigmentbildner als Melanoblasten bezeichnet werden, besser von Melanoblastomen sprechen, Geschwülsten aus Zellen, die Melanin zu bilden fähig sind. Diese Eigenschaft erkennt aber auch K. Tuzek nur „Abkömmlingen des Hautsinnesblattes“ zu.

Der Fall Grahl's wie der von Oberndorfer betreffen wie meine Beobachtung weibliche Neugeborene; in den beiden letzten fand sich außerdem ein starker, angeborener Hydrocephalus internus¹⁾.

Daß dieser Wasserkopf erst nach dem dritten Fötalmonat entstanden ist, dafür spricht der Umstand, daß die Stammganglien zwar stark abgeplattet, aber doch schon ausgebildet waren (Eichmeyer). Wenn der Kopfumfang auch erst post natum so außerordentlich zugenommen hat, so wird dadurch nicht in Frage gestellt, daß es sich um einen kongenitalen Hydrozephalus handelt. Wir wissen ja, daß sich auch der angeborene Ventrikelhydrops im ersten Lebensjahr noch erheblich vergrößern kann. Die eitrige Leptomeningitis ist, wie klinisch festgestellt, erst im Anschluß an den Balkenstich aufgetreten. Die oben geschilderte Reduktion der Hemisphären wesentlich auf Kosten der weißen Marksubstanz ist ja genügend bekannt. Am Plexusepithel selbst konnte ich die Veränderungen nicht nachweisen, welche Schlaepfer beschrieben und im Sinne einer Übersekretion gedeutet hat. Es bleibt deshalb zu erwägen, ob nicht auch die diffuse Sarkomatose der weichen Häute zu einer Einengung und Verlegung des Subarachnoidealraums geführt und so noch zur Steigerung des ventrikulären Hydrops beigetragen hat.

Literatur.

Abesser, Über die Herkunft und Bedeutung der in den sog. Naevi der Haut vorkommenden Zellhaufen. Virch. Arch. Bd. 166, 1901. — Askanazy, Über schwer erkennbare Neurofibromatosen. Arb. a. d. Path. Inst. zu Tübingen Bd. IX, 1914. — Ders., Zur Physiologie und Pathologie der Plexus chorioidei. Verh. d. D. Path. Ges. München 1914. — Berblinger, Intravertebrales, extramedulläres solitäres Neurofibrom (Neurinom). Münch. med. Wschr. 1914. — Bettmann, Die Mißbildungen der Haut. Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere, herausg. von E. Schwalbe. III. Teil. 2. Abt. Jena 1912. — Boit, Ein Fall von Chromatophoroma durae matris spinalis. Frankf. Ztschr. f. Path. Bd. I, 1907. — Broniatowski, Über das Pigment der Pia mater im Bereiche der Medulla oblongata. Diss. Zürich 1911. — A. Czerny, Hydrocephalus und Hypoplasie der Nebennieren. Ztbl. f. Path. Bd. X., 1899. — Dobbertin, Beitr. zur Kasuistik der Geschwülste. Zieglers Beitr. Bd. 28, 1910. — Eichmeyer, Pathogenese und pathologische Anatomie des Hydrocephalus congenitus. Diss. Leipzig 1902. — Ernst, Mißbildungen des Nervensystems. Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere herausg. von E. Schwalbe. Teil III. 2. Abt. Jena 1909. — v. Fürth, Physiologische und chemische Untersuchungen über melanotische Pigmente. Ztbl. f. Path. Bd. 15, 1904. — Grahl, Angeborener, ausgedehnter Naevus pigmentosus in Verbindung mit Pigmentflecken im Gehirn. Zieglers Beitr. Bd. 39, 1906. — Held, Die Entwicklung des Nervengewebes bei den Wirbeltieren. Leipzig 1909. — Herxheimer und Roth, Zum Studium der v. Recklinghausenschen Neurofibromatose. Zieglers Beitr. Bd. 58, 1914. — Hirschberg, Chromatophoroma medullae spinalis. Ein Beitrag zur Kenntnis der primären Chromatophorome des Zentralnervensystems. Virch. Arch. Bd. 186, 1906. — Hueck, Pigmentstudien. Zieglers Beitr. Bd. 54, 1912. — Katsurada, Über eine bedeutende Pigmentierung der Kapillarendothelien im Gehirn bei einer ausgedehnten Melanosarkomatose. Zieglers

¹⁾ Vielleicht ist hier noch ein bei K. Tuczek zitierter Fall MacLachlans anzufügen, der mir jedoch im Original nicht zugänglich war.

Beitr. Bd. 32, 1902. — Kaulbach, Ein Fall von multipler Neurofibromatose des peripherischen Nervensystems kombiniert mit Fibromen der Nervenwurzeln, Gliomen des Rückenmarks und Sarkomen der Dura. Diss. Marburg 1906. — Kawashima, Über ein Sarkom der Dura mater und dessen Dissemination im Meningealraum mit diffuser Pigmentation der Leptomeningen. Virch. Arch. Bd. 201, 1910. — E. J. Kraus, Über einen Fall von pigmentiertem Gliom bei multiplen Gliomen des rechten Seitenventrikels. Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Pigmentbildung. Virch. Arch. Bd. 217, 1914. — Kyrle, Zur Entstehung der Pigmentnaevi. Arch. f. Derm. u. Syphil. Bd. 118, 1913. — Lahmeyer, Ein Fall von Geschwulstbildung im Gehirn und in den weichen Häuten des gesamten Zentralnervensystems. Diss. Marburg 1913. — Lang, Lehrbuch der Hautkrankheiten. Wiesbaden 1902. — Lindbom zit. nach Schopper. — Löhe, Zwei Fälle von Metastasenbildung bösartiger Geschwülste in der Leptomeninge. Virch. Arch. Bd. 206, 1911. — Meirowsky, Über den Zusammenhang zwischen Hautorgan und Nebennieren. Münch. med. Wschr. Nr. 19, 1911. — Ders., Über Pigmentbildung in vom Körper losgelöster Haut. Frankf. Ztschr. f. Path. Bd. II, 1909. — O. Meyer, Ein besonderer Typus von Riesenzellengliom. Frankf. Ztschr. f. Path. Bd. 14, 1913. — Minelli, Primärer melanotischer Gehirntumor. Virch. Arch. Bd. 183, 1906. — Oberndorfer, Hydrocephalus congenitus. Pigmentnaevi. Endothelium des Kleinhirns. Münch. med. Wschr. Nr. 28, 1903; vgl. Franck, Diss. München 1903. — Ders., Pigment und Pigmentbildung. Lubarsch-Ostertag Ergebnisse Bd. XII, 1908. — Obersteiner, Anleitung beim Studium der nervösen Zentralorgane. Berlin-Leipzig 1901. — Odyniec, Die Endothelknoten in der Arachnoidea spinalis und ihre pathologische Bedeutung und die Genese der Sandkörperchen. Diss. Zürich 1908. — Pels-Leusden, Über einen eigentümlichen Fall von Gliom des Rückenmarks mit Übergreifen auf die weichen Häute des Rückenmarks und des Gehirns. Zieglers Beitr. Bd. 23, 1898. — Pick, Melanotische Sarkome. Berl. klin. Wschr. Nr. 26, 1906. — Pol, Zur Kenntnis der Melanose und der melanotischen Geschwülste im Zentralnervensystem. Zieglers Beitr. 1905, VII. Suppl. — v. Recklinghausen, Über die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuomen. Festschrift f. Rudolf Virchow. Berlin 1882. — Ribbert, Geschwulstlehre. Bonn 1914. — Ricker, Bemerkung zur Mitteilung von P. Prym, Über das Endothelium der Dura. Virch. Arch. Bd. 217 1914. — Rokitsansky, Ein ausgedehnter Fall von Pigmentmal mit ausgebreiteter Pigmentierung der inneren Hirnhäute und Rückenmarkshäute. Allg. Wien. med. Ztg. Nr. 15, 1861. — Röbke, Der Pigmentierungsvorgang im Melanosarkom. Ztschr. f. Krebsforsch. 1904. — Schlaepfer, Über den Bau und die Funktion der Epithelzellen des Plexus chorioideus in Beziehung zur Granulalehre und mit besonderer Berücksichtigung der vitalen Färbungsmethoden. Zieglers Beitr. 1905, VII. Suppl. — M. B. Schmidt, Über Melanose bei Melanosarkom. Atti del I Congresso internazionale dei Patologi Turin 1911. — Schopper, Über primäre Melanosarkomatose der Pia mater. Frankf. Ztschr. f. Path. Bd. 13, 1913. — G. Schwalbe, Über den Farbenwechsel winterweißer Tiere. Morphologische Arbeiten, herausg. von Schwalbe. Bd. II. Jena 1893. — Soldan, Über die Beziehungen der Pigmentmaler zur Neurofibromatose. Arch. f. klin. Chir. Bd. 59, 1899. — C. Sternberg zitiert nach Schopper. — Stoerck, Melano-Sarkomatosis Piae matris. Wien. klin. Wschr. Nr. 17, 1904. — Stroebe, Über Entstehung und Bau der Gehirngliome. Zieglers Beitr. Bd. 18, 1895. — Stumpf, Histologische Beiträge zur Kenntnis des Glioms. Zieglers Beitr. Bd. 51, 1911. — Thorel, Ein Fall von primärem melanotischen Sarkom der Rückenmarksmeningen. Münch. med. Wschr. Nr. 15, 1907. — K. Tuzek, Über die Beziehungen der Nebennierenpigmentation zur Hautfarbe mit besonderer Berücksichtigung der pigmentierten Nebennierentumoren. Zieglers Beitr. Bd. 58, 1914. — P. G. Unna, Die Histopathologie der Hautkrankheiten. Orths Lehrbuch d. spez. path. Anatomie. Berlin 1894. — Verocay, Zur Kenntnis der Neurofibrome. Zieglers Beitr. Bd. 48, 1910. — Virchow, Pigment und diffuse Melanose der Arachnoidea. Virch. Arch. Bd. 16, 1859. — Vogt u. Astwazaturow, Über angeborene Kleinhirnerkrankungen mit Beiträgen zur Entwicklungsgeschichte des Kleinhirns. Arch. f. Psych. Bd. 49, 1912. — Wieting und Hamdi, Über die physiologische und pathologische Melaninpigmentierung. Zieglers Beitr. Bd. 42, 1907. — Woyno, Über physiologische Hirnhernien. Frankf. Ztschr. f. Path. Bd. 9, 1911.