

Zu allen diesen Erörterungen über die Entstehung der Thromben gaben die Erfahrungen über die extravaskulären Abscheidungen Veranlassung. Für beide Vorgänge ist maßgebend das Ankleben der Plättchen auf den Unebenheiten der verletzten Gewebe. Die daran sich anschließende Ablagerung der Leukozyten hat außerhalb der Gefäße ein Abfiltrieren dieser Zellen zur Folge, so daß sie in die äußeren Abschnitte der Extravasate nur in geringer Menge gelangen oder hier, wie besonders in den zunächst besprochenen menschlichen Blutungen, vollkommen fehlen.

X.

Das Ganglioneuroblastom, ein besonderer Typus im System der Neurome.

(Aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses im Friedrichshain-Berlin.)

Von

Professor Dr. H. E. Robertson,

Minneapolis U. S. A.

(Hierzu 11 Textfiguren.)

Geschwülste, die sich aus Anlageelementen des Nervensystems entwickeln, können Zellen enthalten, die sich nach denselben Gesetzen unterscheiden, die die Entwicklung des normalen Nervengewebes beherrschen. A priori können danach Tumoren des Nervensystems vorkommen, die eine oder mehrere der Strukturen umfassen, wie sie entweder in dem wachsenden, reifenden oder ausgebildeten Nervensystem vorhanden sind. Tatsächlich ergibt sich, daß alle diese Tumoren sich in vier große Gruppen anordnen lassen, die ziemlich bestimmte Begrenzung zeigen. Diese vier verschiedenen Haupttypen unterscheiden sich, wenn man von einigen wenigen Verwischungen ihrer Begrenzungen oder unvollständig studierten Fällen absieht, in ihren biologischen und onkologischen Besonderheiten genügend, um getrennte Namen zu verdienen und als Glieder einer Klassifikation im embryonalen und strukturellen Sinne Anerkennung beanspruchen zu können.

In die erste Gruppe gehören diejenigen Tumoren, die aus vollkommen oder nahezu vollkommen undifferenzierten lymphozytenähnlichen Zellen sich zusammensetzen. Nach Form und Anordnung der Elemente besteht häufig der Eindruck eines kleinzelligen rundzelligen Sarkoms. Die Zellen entsprechen dem Typus der anatomischen Grundlage des sympathischen Nervensystems, d. i. denjenigen Elementen, die Wiesel als Bildungszellen des Sympathikus charakterisiert hat, Poll als Sympathogonien definiert. Weiter aber sind sie in Größe und Ausdehnung auch nicht unterschieden von den multipotenten primären Neurozyten des Nervensystems überhaupt, den Neurogliozyten Kohns und Helds. Meistens bilden die

kleinen lymphzellähnlichen Formen Nester oder Haufen, die sich entweder zu „Rosetten“ (Küster) oder soliden Ballen gruppieren können. Häufig besteht eine äußerst feinfibrilläre nervöse Zwischensubstanz, die als „Filzwerk“, „Gewirr“ oder „Netzwerk“ beschrieben wird oder sich zu parallelfaserigen Fibrillenbündeln (Wright) anordnet.

Dann und wann finden sich in diesen Tumoren größere Typen von Zellen mit mehr bläschenförmigen Kernen und vermehrtem Zytoplasma. Sie stellen ein Stadium höherer Differenzierung in der Richtung der Ganglienzellen dar und sind im Sinne von Poll Sympathoblasten, sofern die Entwicklung nach der sympathischen Ganglienzelle hinüberleitet.

Geschwülste, die, sei es eine dieser Zellarten oder beide, eventuell auch daneben Neurofibrillen führen, entsprechen dem „Neurozytom“ von Marchand, „malignen Gliom des Sympathikus“ von Schilder, „Neuroblastom“ von Wright, „Sympathoblastom“ oder „Ganglioma embryonale sympathicum“ (auch „Sympathoma embryonale“) von L. Pick, dem „malignen Neuroblastom“ von M. Landau oder „malignen Sympathoblastentumor“ von Martius. Ich persönlich ziehe als einfachste und prägnanteste Bezeichnung diejenige als Sympathoblastom (Sympathoma embryonale) vor. Die Geschwülste werden gewöhnlich in der Nebenniere und Leber gefunden, obwohl sie auch in anderen Teilen des Körpers, z. B. im Uterus (L. Pick) oder allgemein in der Beckenhöhle (Alezaïs), beschrieben worden sind. Ganz überwiegend kommen diese Tumoren bei jungen Individuen vor. Sie sind häufig exquisit bösartig, und ihre wirkliche Natur kann nur mit den minutiös arbeitenden Färbemethoden nachgewiesen werden. Wer sich über diese Tumoren des näheren zu unterrichten wünscht, muß auf die vortrefflichen umfassenden Abhandlungen von L. Pick und Bielschowsky, L. Pick, M. Landau und Herxheimer verwiesen werden.

Die nächste (zweite) Gruppe der Tumoren des Nervengewebes betrifft wiederum das sympathische Nervensystem; sie ist weniger umfangreich und praktisch nicht so belangvoll. Die embryonale Sympathogonie oder Bildungszelle des Sympathikus schlägt in ihrer physiologischen Entwicklung zwei divergente Richtungen ein. Wie Poll zuerst begründet hat, entwickelt sich die sympathische Bildungszelle entweder über das Sympathoblastenstadium zur Ganglienzelle oder aber über das Stadium des Phaeochromoblasten zur chrombraunen oder phaeochromen Zelle.

Die chromaffinen Zellen sind charakterisiert als große polyedrische oder mehr ovale Zellen mit relativ bedeutenden runden oder länglichen Kernen, die ein deutliches Chromatingerüst im Kernkörperchen führen. Diese Elemente enthalten kein Fett. Nach Fixierung in Chromlösung weisen sie eine braune bis grünliche Körnelung sowie häufig gleichgefärbte Tropfen auf. Wie bekannt, ist ihr wesentlicher Sitz das Mark der Nebennieren, aber sie kommen auch in den Paraganglien, sei es in Zuckerkandls „Nebenorganen des Sympathikus“ oder im Paraganglion caroticum oder Paraganglion coecygeum vor oder in den Ganglien des Sympathikus und den sympathischen Geflechten.

Herxheimer rechnet die erste Beschreibung eines sicheren aus chromaffinen Zellen bestehenden Tumors des Sympathikusgebietes Manasse (1896) zu. Weitere Fälle haben seit dieser Zeit Stangl (1902), Suzuki (1909 und 1910), Hedinger und Kawashima (1911), Wegelin (1912) und Herxheimer (1914) berichtet. Entsprechend dem Sitz der chrombraunen Zellen werden die Geschwülste meistens in Nebennierenmark gefunden. Aber sie können sich auch an der Stelle irgendeines Paraganglion oder in unmittelbarem Anschluß an ein sympathisches Ganglion entwickeln. Sie treten in der Regel erst in späteren Lebensabschnitten auf, gewöhnlich als gutartige Bildungen. Das mikroskopische Bild zeigt Alveolen in einem bindegewebigen vaskularisierten Stroma. Die Tumorzellen sind groß, teilweise mehrkernig und geben die charakteristische Reaktion nach Härtung in Chromsäure. Nervenfasern sind nicht vorhanden. Der Nachweis von Adrenalin im Tumorgewebe ist geglückt (Riedinger). Auch hier treffen wir verschiedene Namen: „Paragangliom“ (Landau, Alezais und Peyron), „chromaffine suprarenale Strumen“ (Hedinger), „Phaeochromozytom“ (L. Pick); Herxheimer betont ihre Natur als Hamartome. Am häufigsten wird von Paragangliomen oder chromaffinen Tumoren gesprochen.

Diese Tumoren sind nun durchaus nicht immer reiner Art. Im Falle von Wegelin waren neben den chromaffinen Elementen einzelne Sympathogonien und Übergangsstufen vorhanden; bei Hedinger zugleich Ganglienzellen, und in dem von Wahl berichteten Falle fanden sich chromaffine Zellen neben „Sympathogonien“, „Sympathoblasten“ und „Ganglienzellen“, wobei ich allerdings ausdrücklich hervorheben möchte, daß Wahl die phaeochrome Natur der Zellen weder durch die Chromreaktion noch durch den Adrenalinachweis zu bekräftigen vermochte.

Die nächste (dritte) Gruppe bildet das große und wichtige Gebiet derjenigen Tumoren, die unter dem Namen Ganglioneurom zusammengefaßt werden. In den Strukturen der einzelnen Fälle bestehen insofern Verschiedenheiten, als das eine Mal im wesentlichen die gewöhnlichen Formen der ausgebildeten Nervenfasern und Ganglienzellen das Bild beherrschen. Andere Male zeigt das Ganglioneurom jede nur mögliche Mannigfaltigkeit der Nervenzellen, Fasern und zelligen Zwischenformen, die im Entwicklungsgang des Nervengewebes überhaupt zustande kommen können. Es ist möglich, daß eine Geschwulst hauptsächlich nur einige besondere Formen dieser Entwicklungsphasen in großer Häufung darbietet, während andere Ganglioneurome wieder so gut wie alle Arten reifer und unreifer Nervenfasern- und Zellbildungen aufweisen. Danach lassen sich die Ganglioneurome nun leicht in zwei Hauptgruppen teilen. Die eine umfaßt die Geschwülste, die wesentlich gutartig, eingekapselt, fest in der Konsistenz, weiß oder graulich-weiß auf dem Durchschnitt sind und in den Beschreibungen von Erbsen- bis Mannskopfgröße variieren. Sie können in allen Teilen des Körpers auftreten; in der Haut, vielleicht auch anderwärts, primär-multipel. In ihrer gewöhnlichen Erscheinung erinnern sie häufig an die Leiomyome. Die Geschwulst wächst langsam und ist von ungünstiger Be-

deutung lediglich wegen ihrer Größe und ihrer besonderen Lage, z. B. im Becken der Frau, wo sie ein Geburtshindernis abgeben kann. Das Mikroskop zeigt die mehr oder weniger unregelmäßigen Bündel der markhaltigen und marklosen Nervenfasern, zwischen ihnen die Ganglienzellen, sei es isoliert oder in Nestern. Fasern sowohl wie Zellen unterliegen allen möglichen Degenerationsprozessen und zahlreichen Unregelmäßigkeiten in Morphologie und Gruppierung. Eingehende Untersuchung zeigt gewöhnlich mehr oder weniger zahlreiche Scheidenzellen an den Nervenfasern, ferner lymphozytenähnliche Elemente, teils einzeln oder in Haufen. Der erste sichere Fall dieser Art wurde 1870 von Loretz beschrieben; der Tumor lag unter dem Brustfell neben den Wirbelkörpern. Borst und Oberndorfer¹⁾ haben von Tumoren derselben Region berichtet. Weichselbaum, Brüchanow, Fabris, Ribbert (2 Fälle), Oberndorfer²⁾, Hook und Goldzieher haben sie im Nebennierenmark gefunden. Dann wiederum wurden von Busse, Schmidt, Glockner, Ohse, Falk, Miller³⁾, Braun, Oelsner und Sato diese Neubildungen im retroperitonäalem Situs im Zusammenhang mit den Nieren, der Aorta oder mit Teilen des Bauchsympathikus beschrieben. Retroperitonäal im Becken sahen Geschwülste dieser Art Chiari, Beneke, Williamson und Cripps, Jones und Breitung.

In den Fällen von Benda, Glinski, Gut und Freund saßen die Tumoren in den tiefliegenden Geweben des Halses und bei Hagenbach in der Kapsel des Kniegelenks. Multiple, in der Haut gelegene Neubildungen liefern die Fälle von Knauß und von Kredl und Beneke⁴⁾. Axel Key fand ein Ganglioneurom im Unterhautgewebe des linken Nasenflügels und Knauß einen solchen Tumor im Gewebe des Augenlides.

¹⁾ Vgl. auch die umfassende Untersuchung desselben Falles durch Friedrich.

²⁾ Die Geschwulst enthielt perivaskuläre Anhäufungen kleiner lymphozytenartiger Zellen mit den Übergängen zu kleinen Ganglienzellen hin; O. hielt den Tumor wegen des Einwucherns der Elemente in die Nebennierenrinde für bösartig. Dagegen sprach das Fehlen der Metastasen. Möglicherweise liegt hier ein Tumor unserer vierten Gruppe (vgl. unten) vor.

³⁾ In diesem Falle zeigten sich vier erbsen- bis über bohngroße Gebilde, die in Farbe, Konsistenz und Struktur dem Haupttumor genau entsprachen und auf den ersten Blick als Lymphknotenmetastasen imponierten. Doch fehlt in der mikroskopischen Beschreibung ein Beweis für das Vorhandensein embryonaler Zelltypen. Ich möchte ein Ganglioneuroma simplex annehmen, bei dem entweder eine Multiplizität der Tumoren — eine Eigentümlichkeit aller Neurome — vorlag oder die kleinen Geschwülste sich von dem Haupttumor im Verlauf seiner Entwicklung abgesondert hatten. Auch M. Landau möchte mit Hook in dem Millerschen Falle die Malignität sehr in Frage stellen.

⁴⁾ Im Fall Kredl-Beneke zeigte das Wachstum eine Tendenz, die benachbarten Organe zu zerstören.

M. Landau nimmt das ausgebreitete infiltrative Wachstum der großen Neubildungen (700 g) bei Busse als einen Beweis für die eventuelle Bösartigkeit. Im Falle Brauns wuchs die Geschwulst in die Intervertebrallöcher. Ich bin nicht der Ansicht, daß die Größe der Geschwulst und die bloße Richtung ihres Wachstums als ein genügender Beweis der Bösartigkeit zu betrachten ist.

Für fast alle die genannten Geschwülste wird Beziehung und Genese zu irgendeinem Teil des sympathischen Nervensystems angenommen. Daß sie auf der Basis irgendwelcher angeborenen Unregelmäßigkeiten sich entwickeln, dafür spricht die Tatsache, daß sie oft kurz nach der Geburt erscheinen. Ihre Zusammensetzung aus gut differenzierten und fertig ausgebildeten Elementen des Nervengewebes ist bereits hervorgehoben. So bietet die Erkenntnis ihrer histologischen Eigenschaften und Diagnose keine Schwierigkeit. Um diese — dritte — Gruppe der Geschwülste des Nervengewebes zu bezeichnen, würde ich den Namen „Ganglioneuroma simplex“ vorschlagen.

Der erste Tumor, der von den geschilderten Typen deutlich abweicht, wurde 1882 von Rosenbach beschrieben und später von Beneke eingehend untersucht. Es war eine retroperitonäal gelegene Geschwulst von Mannskopfgröße bei einem neunjährigen Mädchen. Zum größten Teil bestand die Struktur des Ganglioneuroma simplex, andere Teile waren weicher in ihrer Konsistenz und rötlich in ihrer Farbe; einige benachbarte Lymphdrüsen waren rot und deutlich vergrößert. Mikroskopisch wiesen die weicheren rötlichen Teile und die vergrößerten Lymphdrüsen Mengen kleiner, undifferenzierter Zellen auf, die den Elementen eines Rundzellensarkoms glichen. Beneke hielt sie für Zellen, die aus der Anlage des sympathischen Nervensystems stammten. Der Tumor wird als bösartig angesprochen, sowohl wegen des Vorhandenseins dieser kleinen Elemente wie der Metastasen in den Lymphdrüsen. Den Ursprung hat höchstwahrscheinlich das Ganglion semilunare abgegeben.

Wie man sieht, liegt hier eine Geschwulst vor, die neben ausgebildetem Ganglioneurom bis zu einem gewissen Grade embryonale Eigentümlichkeiten besitzt und darum im Vergleich zum Ganglioneuroma simplex komplizierter in ihrer Gesamtstruktur, abweichend in ihren makroskopischen und mikroskopischen Erscheinungen geworden ist. Beneke nennt den Tumor ein malignes Ganglioneurom.

Aus solchen oder prinzipiell gleichen Geschwülsten setzt sich die vierte Hauptform der Neurome, die, wenn man will, eine zweite Art der Ganglioneurome darstellt, zusammen. Weil diese Neubildungen häufig zahlreiche Elemente enthalten, wie sie im Sympathoblastom gefunden werden, und weil sie in der Tat ja in unmittelbarer Beziehung zum Sympathoblastom stehen, besteht in der Literatur (z. B. bei Martius) die Tendenz, sie nach Namen und Klassifikation gewissermaßen doppelt zu placieren. Martius spricht in diesem Sinne etwas umständlich von „malignem Sympathoblastentumor (des Sympathikus), teilweise ausdifferenziert zu gutartigem Ganglioneurom“. Ich halte es aus guten Gründen für zweckmäßig, in der Benennung die Sympathoblastome von den Ganglioneuromen zu trennen und für diejenigen Neubildungen, in denen eine Kombination der beiden Formen sich darstellt, die tatsächlich nicht bloß eine zufällige, sondern eine essentielle ist, einen neuen Namen, eben den des Ganglioneblastoms, einzustellen. Die makroskopischen und mikroskopischen Bilder sind hier vielgestaltig und kompliziert, und man trifft die ganze Reihe aller möglichen Zusammenhangsformen, von den kleinen indifferent aussehenden Rundzellen bis zu

den Ganglienzellen, von dem Neurofibrillenfilzwerk bis zu den markhaltigen Nervenfasern. Bei diesen Neubildungen lediglich von „malignem Ganglioneurom“ zu sprechen, ist nicht präzise genug, und die klinisch-anatomische Diagnose der „Malignität“ sollte nicht ausschlaggebend sein für die Benennung und Auffassung dieser Tumoren, um so weniger, als die Erfahrung ergeben hat, daß klinische Malignität in solchen Fällen vorhanden sein kann, aber nicht ausnahmslos vorhanden zu sein braucht.

Diese Gruppe des Ganglioneuroblastoms würde also als vierte neben das Sympathoblastom, das Paragangliom (Phaeochromozytom) und das Ganglioneuroma simplex treten. In dem System der Neurome von L. Pick und Bielschowsky würde das Sympathoblastom zu den unausgereiften Formen, das Paragangliom und Ganglioneuroma simplex zu den ausgereiften zählen. Nun hat bereits L. Pick hervorgehoben, daß die „ausgereiften“ Formen der Neurome genauer als „ausreifende“ zu bezeichnen seien. „Denn diese pflegen neben charakteristischen Ganglienzellen und marklosen, seltener und spärlicher auch markhaltigen Nervenfasern in der Regel auch embryonale Formen von Ganglienzellen und Nervenfasern, überhaupt die Kennzeichen unvollkommener Entwicklung zu führen.“ Sicherlich trifft dies, wie oben schon wiederholt angedeutet, sowohl für die Paragangliome wie für das Ganglioneuroma simplex in unserem Sinne oft genug zu. Aber es sind diese niederen — eventuell auch abnormen — Entwicklungsstufen der Elemente des Nervengewebes in den ausreifenden Typen doch immer nur akzidentelle Befunde und ohne wesentliche Bedeutung für die allgemeine Erscheinungsform der Geschwulst. Das prinzipiell Wichtige und Neue, das sich bei der Vermehrung des Materials aus einer vertieften Erkenntnis des Aufbaues der Neurome im allgemeinen Sinne ergibt, ist, daß es Ganglioneuromformen gibt, in denen umgekehrt der nicht ausgereifte Teil vorwiegt oder mindestens dem ausreifenden die Wage hält.

Es stellt sich also mit andern Worten heraus, daß die an sich vollkommen einem umschriebenen Typus entsprechenden Formen der ausgereiften und unausgereiften Neurome vereint auftreten können, und daß zwischen diese beiden Hauptgruppen des Systems der Neurome nach L. Pick und Bielschowsky sich gleichsam eine dritte kombinierte Gruppe einschiebt, eben die des Ganglioneuroblastoms. Ich lasse zunächst weitere Beweisstücke der Literatur hier folgen.

Außer der Mitteilung Benekes und der schon kritisierten von Miller wurde der nächste zum Typus der Ganglioneuroblastome gehörige Fall von Jacobsthal (1909) beschrieben; er betrifft eine fast kokosnußgroße Neubildung des Ganglion coeliacum bei einem Individuum von 8 Jahren. Diese Geschwulst war retroperitonäal gelegen und hatte mehrere Metastasen gesetzt, aber nur in der Leber. Die Zellen in den Metastasen glichen Gliazellen, zeigten reichlich riesenzellartigen Habitus und waren durch eine feingranulierte Substanz — Glia — voneinander

getrennt. Herxheimer nimmt an, daß diese Geschwulst einen „Übergang“ zwischen dem Ganglioneurom und dem „Neuroblastom“ darstelle, eine Auffassung, die sich durchaus in der Richtung unseres Ganglioneuroblastoms bewegt.

1911 berichtete Brossok über einen kindskopfgroßen retroperitonäalen Tumor bei einem 11jährigen Mädchen; er hatte Metastasen in den Lymphdrüsen, in der Leber, in der Pfortader und in den Lungen gesetzt. Mikroskopisch fand sich Ganglioneuroma simplex in dem Haupttumor, und in diesem wie auch in den Metastasen waren neben den Ganglienzellen auch Ansammlungen von Elementen eines undifferenzierten Typus vorhanden. Auch Riesenzellen wurden gefunden.

Einen weiteren Fall dieser Gruppe beschreibt (1912) Jones. Retroperitonäale Geschwulst bei einem 18jährigen Mädchen von den Maßen 15:11:10 cm. Im äußeren Teil der Kapsel lagen zwei bohngroße, graulich-weiße, feste Knötchen. Der Haupttumor enthielt hämorrhagische Erweichungsherde sowie zystenartige Höhlen, die mit bräunlicher, nekrotischer Substanz gefüllt waren. Mikroskopisch erwiesen sich der größte Teil des Haupttumors sowie die zwei kleineren Knötchen als typisches Ganglioneuroma simplex. In den weichen Abschnitten fanden sich Mengen von lymphozytenartigen Zellen, die ihren Sitz in einer Grundsubstanz feiner, nach van Gieson gelb gefärbter Fibrillen hatten. Auch mehrkernige Zellen waren zu sehen. Die Struktur der Geschwulst wurde als „teilweise embryonal“ bezeichnet. Ich möchte besonders darauf hinweisen, daß hier eine Geschwulst vorliegt, die weder klinisch noch grobanatomisch sich irgendwie als bösartig bezeugt, aber trotzdem Abschnitte einschließt, in denen das Mikroskop anschaulich das Vorhandensein von Elementen eines embryonalen Typus erweist. Besonders bemerkenswert sind die beiden separaten Knötchen, die, wie z. B. in meinem ersten Falle (vgl. unten) oder bei Breitung, darauf hinweisen, daß die Multiplizität der Neurome nicht nur in der Haut getroffen werden kann.

Peters beschreibt bei einem dreijährigen Knaben einen „angeborenen“ retroperitonäalen Tumor von den Maßen 20 : 40 cm von 6 kg Gewicht; er wurde durch erfolgreiche Operation entfernt. Einige Teile der Neubildung waren von fester Konsistenz und faserigem Aussehen; mikroskopisch zeigten sie die Bestandteile des Ganglioneuroma simplex. Andere Teile von differenter Konsistenz enthielten zahlreiche Gruppen von lymphozytenähnlichen Zellen. Unter diesen entsprach eine Anzahl dem Sympathogionientypus, während andere den Sympathoblasten ähnlich waren. Peters gibt an, daß die Geschwulst in jeder Hinsicht als gutartig zu betrachten sei. Auch diese Geschwulst muß in die Gruppe des Ganglioneuroblastoms eingereiht werden.

Etwa gleichzeitig wurde der schon oben zitierte Martiussche Fall beschrieben. Hier hatte sich die Neubildung bei einem 2½jährigen Knaben zwischen die Muskelbündel des Halses und hinunter bis in die rechte Brustfellhöhle bis zu dem rechten Bronchus verbreitet und glich in vielen Beziehungen einem Sarkom. In der Brusthöhle wurde noch ein kleines, besonderes Knötchen gefunden, das sich makro- und mikroskopisch als Ganglioneurom erwies. Der Haupttumor zeigte mikro-

skopisch in seinem größten Teile Zellen, die als Sympathoblasten gedeutet wurden und die sich an einigen Stellen zu Typen junger Ganglienzellen entwickelt hatten. Ein weiterer Beweis für die fortschreitende Differenzierung ergibt sich aus der Art der fibrillären Zwischensubstanz, die aus Nervenfasern bestand.

Der letzte Fall dieser Gruppe ist der Wahls: hühnereigroßer Tumor bei einem 21½-jährigen Mädchen, der 60 g wog und mit dem oberen Pol der linken Niere verschmolzen war. Eine zweite besondere, abgetrennte, unregelmäßig lappige Masse ungefähr von gleichem Gewicht umschloß teilweise die Aorta in der Nierengegend. Beide Tumoren waren verschieden gefleckt, gelblich, graulich, rötlichgrau, und die Konsistenz bewegte sich zwischen weichen, schwammigen, bröcklichen und fibrösen, zum Teil sehr derben Abschnitten. Die benachbarten Lymphdrüsen waren vergrößert und weich. Die Leber enthielt opake, weiße, rundliche Knötchen von 2 bis 2½ cm Durchmesser. Die portalen Lymphdrüsen waren vergrößert. Einige kleine Tumorknötchen fanden sich in der rechten Niere. Die rechte Nebenniere war frei und die linke war an der Kapsel des Tumors befestigt.

Mikroskopisch zeigten die beiden Hauptgeschwülste in beträchtlichen Abschnitten den Aufbau des Ganglioneuroma simplex. In anderen Teilen sowie in den Metastasen, in den Lymphdrüsen, in der Leber und in der rechten Niere, fanden sich Elemente des „malignen Neuroblastoms“, d. h. Haufen kleiner, lymphozytenähnlicher Zellen, die in Rosetten sowie in Ballen und perivaskulären Anordnungen gruppiert waren; außerdem andere Zellen, die größer und den sogenannten Sympathoblasten ähnlicher waren. Wie Wahl ausführt, waren alle Stadien zwischen diesen beiden Formen und weiterhin zu den jungen Ganglienzellen hin vorhanden.

Des weiteren beschreibt Wahl würfelförmige Elemente, die herdweise in beiden Haupttumoren verbreitet waren; sie waren epithelähnlich und hatten dieselbe Struktur und Anordnung wie die Zellen des normalen Nebennierenmarks. Wahl spricht sie darum als chromaffine Zellen an. Diese Auffassung kann nicht unwidersprochen bleiben. Es war nicht mehr möglich, die Bräunung durch Chrom oder die Adrenalinreaktion zu versuchen. Andererseits werden zweifelsohne gerade auf dem Wege der Ausbildung der Sympathogonien zu sympathischen Ganglienzellen, zumal in einer schnell wachsenden Neubildung, viele Elemente gefunden, die zwar in ihrem Äußeren chromaffinen Zellen ähneln mögen, aber doch in die Entwicklungsreihe der Ganglienzelle gehören. So bleibt es sicherlich zweifelhaft, ob die Morphologie und Anordnung wirklich genügt, um mit Wahl diese Zellbildungen als chromaffine anzusprechen. Theoretisch mag die Möglichkeit ihres Vorkommens in Geschwülsten dieser Art zugegeben werden. Der sichere Beweis dafür ist aber noch zu erbringen. —

Ich komme nun zu der Beschreibung meiner eigenen Beobachtungen von Ganglioneuroblastom, die, wie alle bisher genannten, das sympathische System angehen. Ich verfüge über zwei derartige Fälle. Den ersten habe ich in Minneapolis untersucht. Ich erhielt die Geschwulst von Herrn Dr. Law und möchte ihm für seine Liebenswürdigkeit wie für die Überlassung der Kranken-

geschichte bestens danken. Der zweite Fall wurde von Herrn Professor Dr. L. Pick beobachtet. Die Geschwulst wurde zur Untersuchung dem Pathologischen Institut des Krankenhauses im Friedrichshain-Berlin von Herrn Dr. Hagmeister, Direktor des Krankenhauses in Forst i. L., zugesandt. Herr Dr. Hagmeister fügte auch klinische Daten, die ich unten folgen lasse, hinzu. Auch diesen Herren, insbesondere Herrn L. Pick für seine vielfache Hilfe und Beratung, schulde ich herzlichen Dank.

Fall 1. Patientin, 16 Jahre alt, wurde schwanger. Die Wehen traten am normalen Termin ein; sie dauerten 24 Stunden; dann ergab sich, daß die Entbindung unmöglich war wegen einer

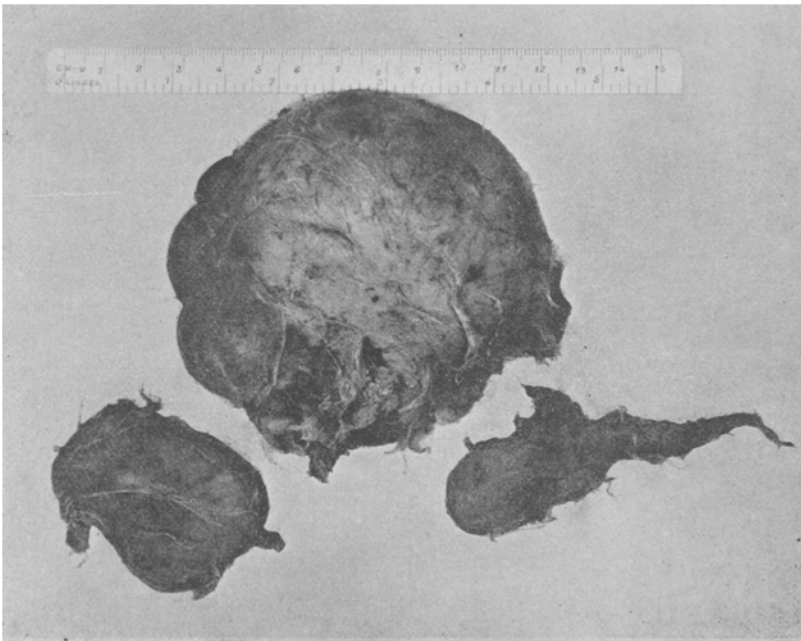


Fig. 1. Haupttumor und beide Nebenknoten.

Tumormasse, die fest auf dem Boden des Beckens lag. Die Geschwulst erschien zunächst als ein Fibromyom der hinteren Lippe der Cervix. Dr. Law führte den Kaiserschnitt mit Erfolg aus. Hierbei ergab sich, daß die Geschwulst retroperitonäal gelegen und an das Kreuzbein angewachsen war. Eine transperitonäale Entfernung war nicht möglich. Schluß der Uterus- und Bauchwunde. Beide heilten ohne Komplikationen; das Kind blieb am Leben.

Die Geschwulst wurde 5 Wochen später durch eine zweite erfolgreiche Operation entfernt, und die Patientin verließ die Stadt. Einige Monate später erhielt Law die Mitteilung eines örtlichen Rezidivs; der Tod der Patientin sei innerhalb einiger Monate zu erwarten. Weitere Berichte liegen nicht vor.

Nach dem Operationsbericht war die Geschwulst innig mit dem Periost der vorderen Fläche des Kreuzbeins in einer Ausdehnung von ungefähr 3 cm verwachsen. Der Mastdarm war nach vorn gelegen. Die Neubildungsmasse war von unregelmäßig ovaler Form, maß 9 cm in der Länge, 6 cm im queren Durchmesser und der Dicke. Sie war — als Operationspräparat — von einer fetzigen

fibrösen Kapsel allseits umgeben; nur die Stelle, wo sie dem Kreuzbein angeheftet gewesen war, markierte sich als erweichtes hämorrhagisches Feld. Die Oberfläche war unregelmäßig gelappt. Dunkelrote Knoten in fleckiger Verteilung drängten sich durch die Kapsel; sie waren von ausgesprochen weicherer Konsistenz gegenüber den benachbarten graulich-weißen Partien. Die Schnittfläche wies deutlich lobulären Bau auf; die einzelnen Lappen waren in Größe, Farbe und Konsistenz variabel. Einige waren hämorrhagisch, und die Blutung verdeckte hier beinahe ganz das sonst graulich-weiße Parenchym. Andere Lappen oder Knoten waren rein grau oder gelblichweiß, von festerer Konsistenz und zeigten gelegentlich winzige Verkalkungsherde. Zwischen den Knoten zogen Trabekel eines dichten weißlichen fibrösen Gewebes.

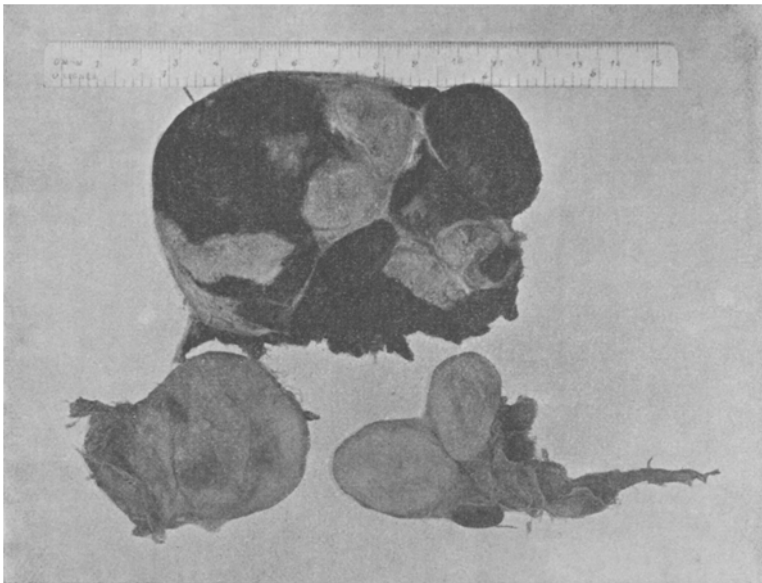


Fig. 2. Haupttumor und beide Nebenknoten auf dem Durchschnitt.

An der Kapsel dieser großen Tumormasse hafteten lose zwei kleinere, graulich-weiße Knoten von fester Konsistenz und der Form eines abgeflachten Ovoids (Fig. 1); sie maßen 3,5 cm bzw. 3 cm im Durchmesser und ungefähr 1,5 cm in der Dicke. Ihre Konsistenz war derb, die Schnittflächen waren glatt (Fig. 2), von fibrösem faszikulären Aussehen.

Für die mikroskopische Untersuchung wurden zahlreiche Stücke des großen Tumors wie der beiden kleineren in 10%igem Formalin und in Zenkerscher Lösung fixiert. Einbettung in Paraffin und Gefrierschnitte; Färbungen mit Hämatoxylin und Eosin, mit Mallorys Anilinblau-Orange-G-Methode, Mallorys Neurogliafärbung, mit Weigerts Markscheidenfärbung, nach van Gieson und nach Bielschowsky.

Schnitte der beiden kleineren Tumoren zeigten eine ausgesprochen fibrilläre Zusammensetzung. Die Fasern erwiesen sich als marklose Nervenfasern. Sie liegen parallel in jedem Bündel, und die Bündel durchflechten einander. Nach van Gieson erscheinen sie überwiegend gelb gefärbt, bei Mallorys Anilinblau-Orange-G-Methode rot. Die Methode nach Bielschowsky erweist sie als nackte Achsenzylinder von unregelmäßiger Dicke und unregelmäßigem Kontur. Einige weisen eingebrochene und varikös anschwellende Markscheiden auf. Zwischen diesen Fasern finden sich zahlreiche Ganglienzellen. Sie variieren in der Größe zwischen 15 und 70 μ und liegen teils allein, teils gruppiert (Fig. 3). Das Zytoplasma der Ganglienzellen ist stark ver-

schieden. Einige Zellen enthalten Mengen gelber Pigmentkörnchen, andere zeigen Nißl-Schollen, die sich regelmäßig an der Peripherie, im Innern auch mehr herdförmig anordnen (Fig. 4). Es gibt zahlreiche unipolare oder auch apolare Ganglienzellen, gelegentlich bipolare. Bei der Versilberung nach Bielschowsky läßt sich für einen Teil der Achsenzyylinder der Austritt aus der Ganglienzelle erweisen (Fig. 5). Die Mehrzahl der Ganglienzellen führt nur einen Kern von der typischen Art: er ist groß, bläschenartig, rund oder oval, mit großem Kernkörperchen und liegt oft exzentrisch. Einige Zellen sind zweikernig, auch hier führt jeder Kern einen großen Nukleolus.

Eine große Anzahl der Ganglienzellen zeigt Degenerationen verschiedener Art, häufig zur

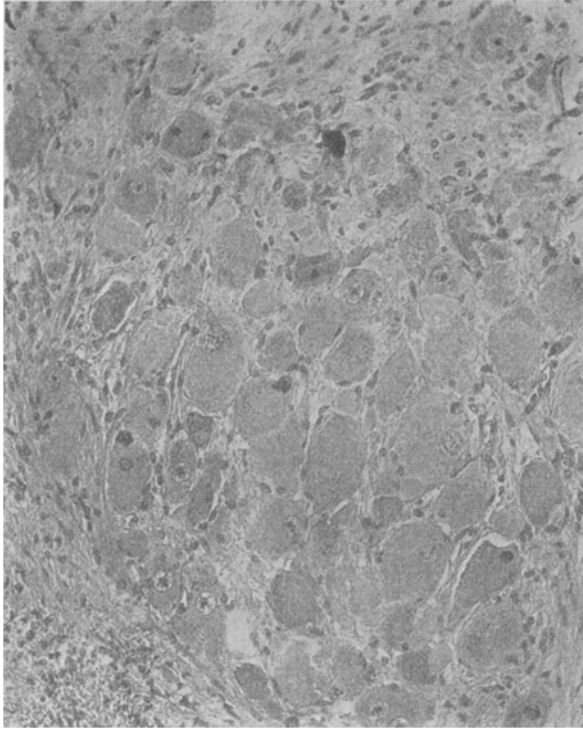


Fig. 3. Paraffinschnitt. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin. Gruppe von Ganglienzellen.

vollkommenen Nekrose und Verkalkung gediehen. Die Blutgefäße sind nicht besonders zahlreich und in ihrem Aufbau normal. An einigen Stellen fallen auch Gruppen anderer Zellen auf; sie führen kleine runde Kerne und ähneln in Größe und Aussehen den Lymphzellen.

Der Haupttumor unterscheidet sich wie makroskopisch so auch mikroskopisch so sehr von den beiden kleineren, daß auf den ersten Blick schwer zu sagen ist, ob hier eine morphologische bzw. genetische Beziehung besteht. Große Felder zeigen Nekrose und Spuren alter Blutungen oder frischere Hämorrhagien. Die Nekrosen bestehen aus locker angeordneten toten Zellen und werden durch Eosin diffus rosa gefärbt. Zwischen ihnen ziehen reichliche Fibrinnetze. In der Peripherie der nekrotischen Herde liegen faserige Gebiete; sie schließen Nester von Zellen ein, die wiederum verschiedene Stadien der Degeneration bzw. Nekrose darbieten. Auch Verkalkungsstellen oder Ansammlungen eosinophiler Leukozyten, erstere spärlich, letztere reichlich, sind hier zu finden.

In andern Gebieten sind die Geschwulstzellen gut erhalten und in ihrer Morphologie und

ihren färberischen Reaktionen wohl umgrenzt. Sie sind hier zum Teil klein, lymphozytenähnlich; die Kerne rund, dunkelgefärbt, das Zytoplasma spärlich; oft sind sie mehr oder weniger ausgesprochen alveolär gruppiert (Fig. 6). Andere führen (Fig. 7) größere rundliche oder längliche, mehr bläschenförmige Kerne, nicht selten mit deutlichem Kernkörperchen, nach der Art epithelialer Bildungen. Das Zytoplasma ist auch hier spärlich, gleichmäßig und leicht azidophil. Eine „Zellmembran“ fehlt in der Regel; Ansammlungen von Kernen in diffus verteiltem Protoplasma erscheinen ähnlich Synzytien. In einigen Gruppen sind die Kerne in Kreisform angeordnet, wenn auch reichlichere „Rosettenbildungen“ fehlen. Nicht allzu selten stößt man auf Mitosen oder auf mehr-

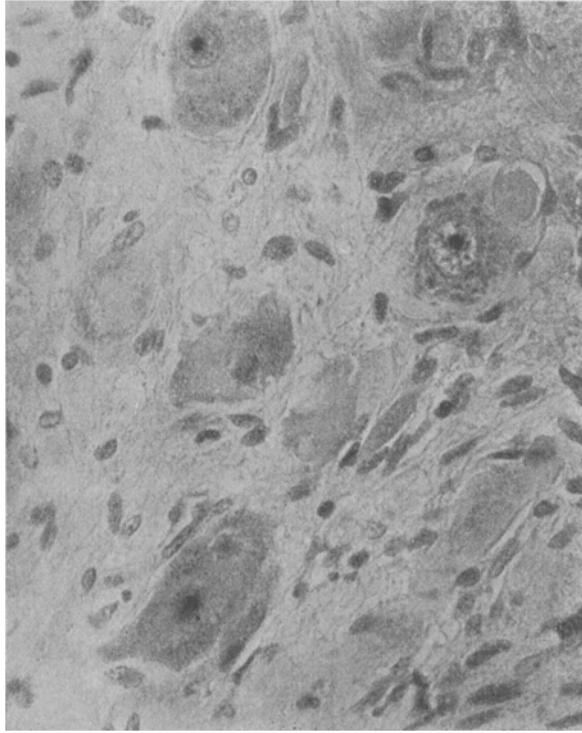


Fig. 4. Färbung mit Hämatoxylin. Zahlreiche Ganglienzellen; links unten eine zweikernige mit feinem Pigment; rechts oben eine Ganglienzelle mit Nißlschollen.

kernige Zellen. Zwischen diesen Elementen finden sich wiederum kleinere, chromatinreiche, rundliche Kerne. Ferner erscheinen mehr längliche, selbst spindelförmige Elemente, selten auch solche, die durch ihre Morphologie, Polarität und Fortsätze bereits auffallend an junge Ganglienzellen erinnern.

Die meisten aller dieser Elemente sind voneinander getrennt durch verschieden reichliche Mengen feiner azidophiler Substanz (vgl. Fig. 6, 7). Diese ist, wie die starke Vergrößerung lehrt, von feinfibrillärer Beschaffenheit. Die feinen Fasern färben sich nach van Gieson gelb und entsprechen in jeder Beziehung den Neurofibrillen, wie sie häufig in den Sympathoblastomen beschrieben worden sind.

Die makroskopisch graulich-weißen Abschnitte zeigen besonders reiche Ansammlungen der beschriebenen Zellformen, die im übrigen die nämlichen allgemeinen Eigentümlichkeiten besitzen, wie sie geschildert wurden. Gelegentlich dringen die Geschwulstzellen in die angrenzenden größeren

Bindegewebestrabekel, entweder in einzelnen Reihen oder diffuseren Häufungen. Zuweilen erscheinen konzentrische Anordnungen der Zellen um Mengen von feiner Neurofibrillensubstanz. Neurofibrillen sind auch hier zwischen den Zellen mit der Bielschowsky-Methode unschwer zu zeigen. Dagegen fehlen markhaltige Nervenfasern. —

Nach diesen Befunden ist der wesentliche Teil der Hauptgeschwulst — ich verweise außer der Beschreibung auf meine Abbildungen (Fig. 6 und 7) — zusammengesetzt aus Elementen vom ausgesprochenen Typus der Sympathogonien und Sympathoblasten. Der Befund von Formen junger Ganglienzellen und vor

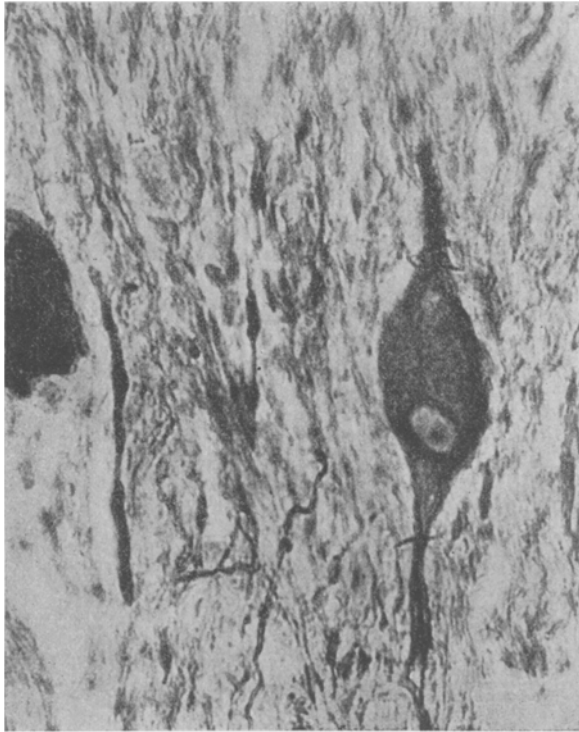


Fig. 5. Schnitt nach Bielschowsky behandelt. Achsenzylinderaustritt aus einer Ganglienzelle; zahlreiche geschwärzte marklose Nervenfasern.

allem die sicher nachweisbaren Achsenzylinder beweisen die Tendenz zu einer Differenzierung in reifere Formen.

Die kleineren Tumoren bieten die typische Struktur des Ganglioneuroma simplex.

So liegt eine Geschwulstbildung vor, die, als Ganzes betrachtet, aus einer Mischung ganz undifferenzierter, teilweise differenzierter und vollkommen differenzierter nervöser Zellen (Ganglienzellen) und Nervenfasern zusammengesetzt ist. Innerhalb der Geschwulstbildung kann auf ein exzessives, destruirendes Wachstum der kleinen, undifferenzierten Formen geschlossen werden.

Die Übereinstimmung in der Struktur dieser Geschwulst mit den obengenannten Neubildungen und ihre Verwandtschaft zu diesen bedarf keiner weiteren Begründung. Die Geschwulst ist ein ausgezeichnetes Beispiel eines Ganglioneuroblastoms, das seinen Ursprung mit Wahrscheinlichkeit genommen hat aus dem Plexus sympathicus coccygealis bzw. dessen Ganglien.

Besonders bemerkenswert ist die räumliche Trennung der drei Neubildungen auch hinsichtlich ihrer Struktur. Ganglienzellen von erkennbarem Typus sind in der Hauptgeschwulst nur als junge Elemente vor-

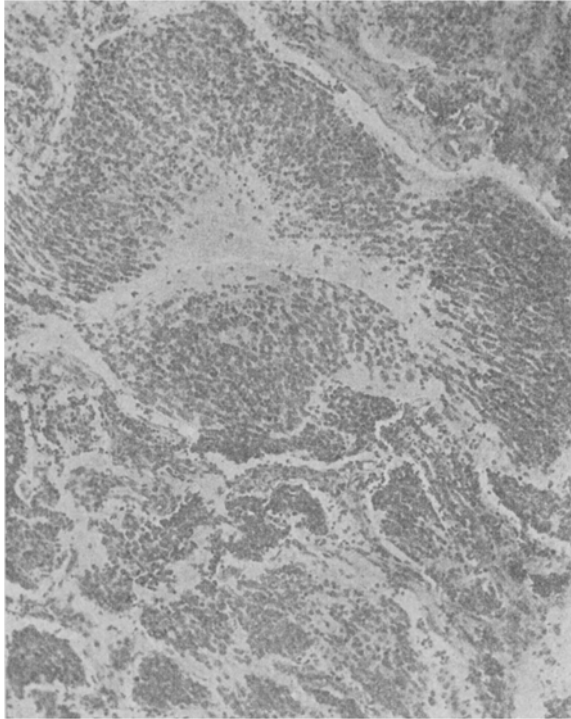


Fig. 6. Paraffinschnitt. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin. Kleine lymphozytenähnliche Elemente, alveolär geordnet.

handen, während die beiden Nebenknoten wiederum lediglich vollkommen reife Formen führen. So besteht das Ganglioneuroblastom hier gewissermaßen als Endsumme der drei getrennten Geschwülste.

Fall 2. Das am 22. August 1907 geborene Mädchen Hildegard S. wurde am 1. XII. 1912 im Krankenhaus zu Forst i. L. aufgenommen. Es sollte eine Geschwulst in der rechten Nierengegend bestehen. Das Kind war dem Alter entsprechend entwickelt, ziemlich gut genährt, aber auffallend blaß. Hämoglobingehalt zwischen 70 und 75%. Geringe Leukozytose. Rote Blutkörperchen o. B. Der Urin war frei von Eiweiß. Der Tumor war unverschieblich, schmerzfrei, ziemlich weich. Dem ganzen Situs nach wurde ein Hypernephrom angenommen und auch — es wurde die transperitonäale Entfernung beabsichtigt — bei Eröffnung der Leibeshöhle (3. XII. 1912)

der Tumor für ein Hypernephrom gehalten. Die Geschwulst lag retroperitonäal. Das Bauchfell wurde geschlitzt, stumpf abgelöst und in ganzer Ausdehnung an das vordere Peritonäum der Wunde genäht, um extraperitonäal operieren zu können. Der jetzt freiliegende Tumor erwies sich als eine in lockeres Fettgewebe eingehüllte weiche Masse, die stark vaskularisiert war. Aus seiner Umgebung ließ er sich leicht lösen und zeigte nur an der Aorta einige festere Verwachsungen in einer Ausdehnung von 3 bis 4 Finger Breite. In der Umgebung fanden sich noch einige „infiltrierte“ Partien, die ebenfalls exstirpiert wurden. (Sie wurden für die Untersuchung nicht eingesendet.) Die große Wundhöhle wurde austamponiert und die Wundhöhle bis auf eine Drainageöffnung ge-

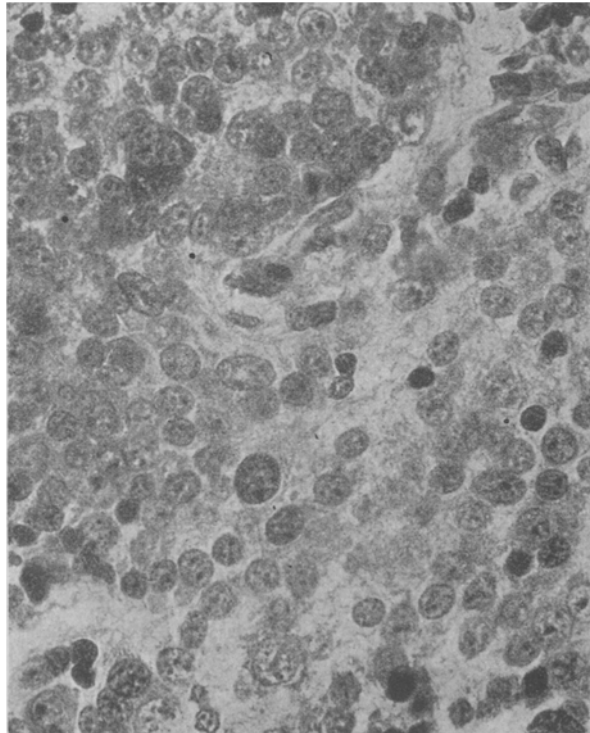


Fig. 7. Größere blässere Kerne, mehr bläschenförmig; Plasma undeutlich, dazwischen gleichmäßig dunkelgefärbte kleinere runde Kerne.

schlossen; ungestörte Heilung. „Etwa 10 Tage vor der Entlassung zeigte sich eine allmählich zunehmende Vortreibung des rechten Orbitalrandes mit Protusio bulbi. Sehstörungen bestanden nicht. Der Augenhintergrund bot nichts Besonderes.“ Das Kind starb am 14. Februar 1913 auf dem Lande. Die Sektion wurde nicht gemacht.

Die dem Pathologischen Institut des Krankenhauses im Friedrichshain-Berlin eingesandte Tumormasse war über apfelgroß, von der Form eines platten Ovoids: $9 : 7\frac{1}{2} : 7$ cm. Die Oberfläche erschien knotig gelappt, bei meist großen, graulich-weißen Buckeln, die durch faszikuläre derbe Züge getrennt werden. Einige kleinere Prominenzten sind gelblich, gelblich-rot oder gelblich-weiß, fester als die gröberen Buckel. Im übrigen ist die Oberfläche glatt, nur besetzt mit Fetzen, die als Reste des umgebenden Gewebes anhängen. An einer Seite der Geschwulst haftet eine kleine Gruppe verbackener vergrößerter Lymphdrüsen, deren größte 0,9 cm im Durchmesser mißt. Ein langer besonderer Fetzen (11 : 2 : 0,5 cm) ähnelt der Geschwulst in Farbe und Konsistenz. Auf

dem Durchschnitt erweisen sich die Kapsel und die Trabekel aus derbem, gebündeltem Gewebe bestehend, in das einige gelbliche oder hämorrhagische Stellen eingesprengt sind. Die Knoten bestehen aus gelblich-weißem, ziemlich weichem Gewebe mit reichen Nekrosen; stellenweise ist die Kapsel auf 0,5 bis selbst zu 3 cm verdickt und unregelmäßig von weichen rötlichen Massen oder gelblichen Bezirken durchdrungen und mit diesen verschmolzen. Das Lymphdrüsenpaket zeigt auf dem Durchschnitt grauliche, teils undurchsichtige, teils mehr durchscheinende Masse, hin und wieder auch blaßrote Fleckchen und winzige gelbliche Herdchen. Der Tumor ging dem Institut nach dem L. Plickschen Verfahren in natürlichen Farben konserviert zu; er wurde

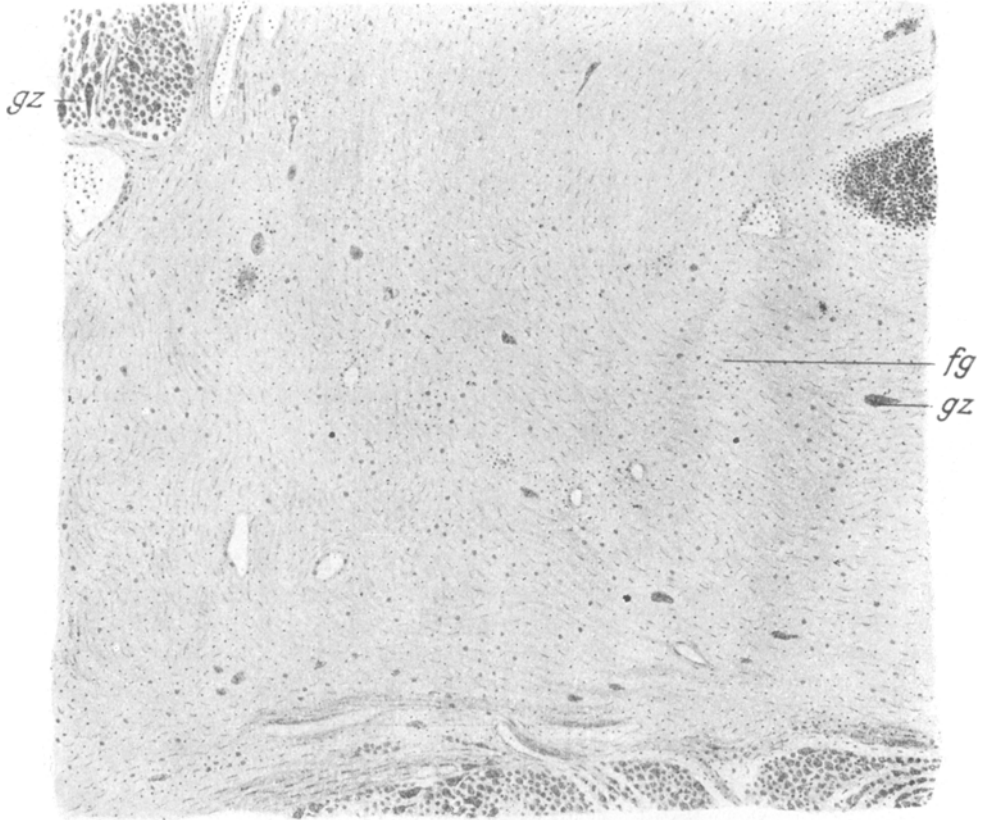


Fig. 8. Leitz Ok. 1, Obj. 4. Färbung mit Thionin. Hauptsächlich Gewebe der Gruppe A (vgl. Text); fasriges Gewebe (*fg*) mit Nervenfasern und Ganglienzellen (*gz*); am Rande Inseln von Gewebe der Gruppe B; auch hier verstreute Ganglienzellen (*gz*).

dann alsbald in 10%iges Formalin übertragen. Untersuchung zahlreicher Stellen auf Gefrierschnitten, ferner nach Paraffin- und Zelloidineinbettung; Färbungen mit Hämatoxylin-Eosin, nach van Gieson, mit Mallorys Anilinblau-Orange-G-Methode und der Phosphorwolframsäure-Hämatoxylinmethode für Gliafärbung. Untersuchung auf Neurofibrillen nach Bielschowsky, auf Markscheiden nach Lenhossek und Weigert.

A. Die dicke Kapsel nebst den Trabekeln ist aus verflochtenen Faserbündeln (Fig. 8 *fg*) zusammengesetzt, die sich in zahlreichen Richtungen durchkreuzen. Doch zeigt die Mallorysche Anilinblau-Orange-G-Methode, daß diese Fasern nur zum Teil blau gefärbt bzw. bei van Gieson

rot gefärbt sind, also nur zum Teil wirklich kollagene Fasern bedeuten. In dieses kollagene Stroma sind zahlreiche bei den genannten Färbungen rot, bzw. gelb gefärbte Fasern eingebettet, die danach nervöser Natur sein müssen. Bielschowskys Methode erweist sie als feine oder auch kräftigere Nervenfasern (Fig. 9, *nf*). Die Markscheidenmethoden liefern kein unbedingt sicheres Ergebnis. In dem derben Gewebe des Kapselteils sind stellenweise die Nervenfasern sehr spärlich, sonst reichlich genug. Außerdem werden nun aber weiter in allen Abschnitten der dicken Kapsel sowohl wie in den Trabekeln allein oder in Gruppen Ganglienzellen (Fig. 8, *gz*) festgestellt, von dem normalen mächtigen Umfang (Fig. 9, *gz*); sie sind rund oder oval und führen bedeutende bläschenförmige Kerne mit großem Kernkörperchen. Zahlreiche zweikernige Elemente werden gefunden. Typische Nißl-Schollen oder Pigmentkörnchen sind nicht vorhanden, doch enthält das Zytoplasma bei der Lenhossekschen Thioninfärbung eine feinkörnige, sich purpurn färbende Substanz. Sowohl die Thionin- wie die Bielschowsky-Färbung zeigt sichere Fortsätze, wenn auch nur auf kürzeren Strecken.

Neben den ausgebildeten Ganglienzellen besteht ein großer Reichtum an Degenerations-

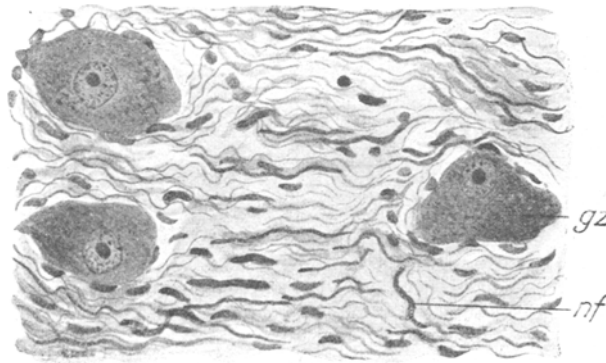


Fig. 9. Schnitt nach Bielschowsky silberimprägniert. Leitz Ok. 1. Obj. 6. *gz* Ganglienzelle; *nf* Nervenfasern.

formen. Sie betreffen häufig gerade die größten Zellen. Es entstehen mächtige kernlose trübe oder mehr homogene Schollen ohne Kerne, die verkalken können.

Um die Ganglienzellen und auch in der Umgebung der Gefäße werden häufig Ansammlungen kleiner lymphozytenähnlicher Zellen getroffen, deren Leib fast ganz ausgefüllt ist durch die verhältnismäßig großen, dunkel gefärbten Kerne.

B. Die zweite Gruppe der Bilder zeigt Elemente, die in Nestern und Reihen angeordnet sind. Um die Blutgefäße sind diese Zellen nicht selten einigermaßen konzentrisch gelegen, wobei die einzelnen Komplexe solcher Art durch nekrotische Territorien getrennt werden. Zentrale Nekrosen finden sich auch in den größeren alveolenähnlichen Gruppen.

Man kann unter diesen Zellen nun leicht drei bestimmte Typen unterscheiden, so zwar, daß die Zellen je eines Typus in besonderen Gruppen vorhanden sind, obschon nicht selten Durchmischungen (Fig. 10) vorkommen. Zwischen den Zellen liegt eine feine fibrilläre Grundsubstanz (*fzws*) als Einbettungsmasse; sie ist rosa gefärbt durch Eosin, färbt sich gelblich nach van Gieson und rot bei Mallorys Anilinblau-Orange-G-Methode.

Typus I zeigt Zellen mit spärlichem, kaum sichtbarem Protoplasma (Fig. 10, 1), das fast ganz gefüllt ist durch runde chromatinreiche Kerne. Diese Zellen entsprechen den lymphozytenähnlichen Elementen der Bilder des Haupttumors in Fall 1 (vgl. oben) und gleichen den „Sympathogonien“.

Typus II ist außerordentlich häufig vertreten, besonders in den größeren alveolären Ansammlungen. Die Kerne dieser Zellen (*sbl*) sind größer als die der ersten Gruppe, haben zum Teil ein gut entwickeltes, mit Eosin gleichmäßig rosa gefärbtes Protoplasma, und sie zeigen gewöhnlich einen deutlichen Nukleolus. Mitosen sind häufig. Nicht selten sind die Zellgrenzen undeutlich, so daß Synzytien zustande kommen. In ihrer allgemeinen Form entsprechen die Elemente in jeder Beziehung den Sympathoblasten.

Hauptsächlich in dem Grenzgebiet zwischen den Bildern der beiden Hauptgruppen A und B des Tumors wird Typus III der Zellen (*jgz* in Fig. 10 und Fig. 11) gefunden. Er wird dargestellt durch Elemente, die wiederum größer sind als die Formen des Typus II. Sie liegen in lockeren Gruppen (Fig. 11), oft in einer feinfibrillären Grundsubstanz (*zws*); sie variieren von 25 bis 40 μ im Durchmesser, sind rund, oval, spindelförmig, polyedrisch oder nach einer Seite zapfenförmig ausgezogen. Der Kern ist rundlich, gleichfalls sehr groß, bläschenförmig und führt einen großen, tiefgefärbten Nukleolus. Das bedeutende Zytoplasma färbt sich rosa durch Eosin,

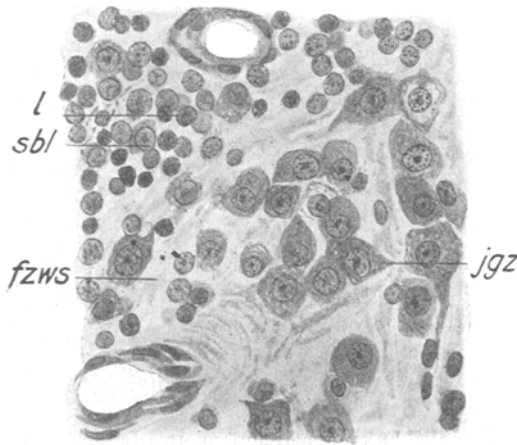


Fig. 10. Leitz Ok. 1, Obj. 6. Färbung mit Hämalaun-Eosin. *l* Kerne der lymphozytoiden Zellen; *sbl* größere, blässere Kerne, zum Teil Zytoplasma deutlich; *jgz* junge Ganglienzellen; *fzws* feinfibrilläre Zwischensubstanz.

bräunlich-gelb nach van Gieson und purpurfarben durch Thionin. Viele Zellen haben zwei, zum Teil auch drei Kerne. Es ist besonders bemerkenswert, daß diese Zellen an der Grenze zum Gewebe der Gruppe A nicht nur neben den Ganglienzellen gefunden werden, sondern daß mitten zwischen ihnen und umringt von ihnen typische Ganglienzellen auftreten, in jeder Beziehung denen der Gruppe A entsprechend (vgl. Fig. 8). Der Zusammenhang der verschiedenen Zellformen von den Sympathogonien bis zur fertigen Ganglienzelle stellt sich mühelos in vielen Bildern dar. Viele kleine Blutgefäße (z. B. *blg*, Fig. 11) finden sich in den zellreichen Abschnitten; neben Nekrosen bestehen ziemlich umfängliche Verkalkungen.

Die mikroskopischen Bilder der infiltrierten Lymphdrüsen entsprechen den geschilderten der zweiten Gruppe aus dem Haupttumor. —

Auch hier liegt wie im ersten Falle ein Ganglioneuroblastom vor. Es bietet neben den Formen des Ganglioneuroma simplex (Bilder der Gruppe A, vgl. Fig. 8) alle nur möglichen Formen der embryonalen Typen der Nervenzellen (Sympathogonien, Sympathoblasten, junge Ganglienzellen (Fig. 10, 11) dar. Besonders bemerkenswert ist der Reichtum an Bildern, die einerseits die Ent-

wicklung der jungen Ganglienzelle zur hochdifferenzierten Form, andererseits ihren Ursprung zum Sympathoblasten hin lehren.

Diese Geschwulst ist wiederum exquisit bösartig. Das Auftreten der Neubildung am Schädel brauchte nicht notwendig einer Metastasierung zu entsprechen, sondern könnte eine Multiplizität der Neubildung bedeuten (vgl. bei L. Pick). Aber die Geschwulstinfiltration der Lymphdrüsen läßt über die Fähigkeit zur Metastasierung keinen Zweifel. Ein bemerkenswerter Unterschied gegen den ersten Fall besteht insofern, als hier die ausgereiften und unausgereiften Formen

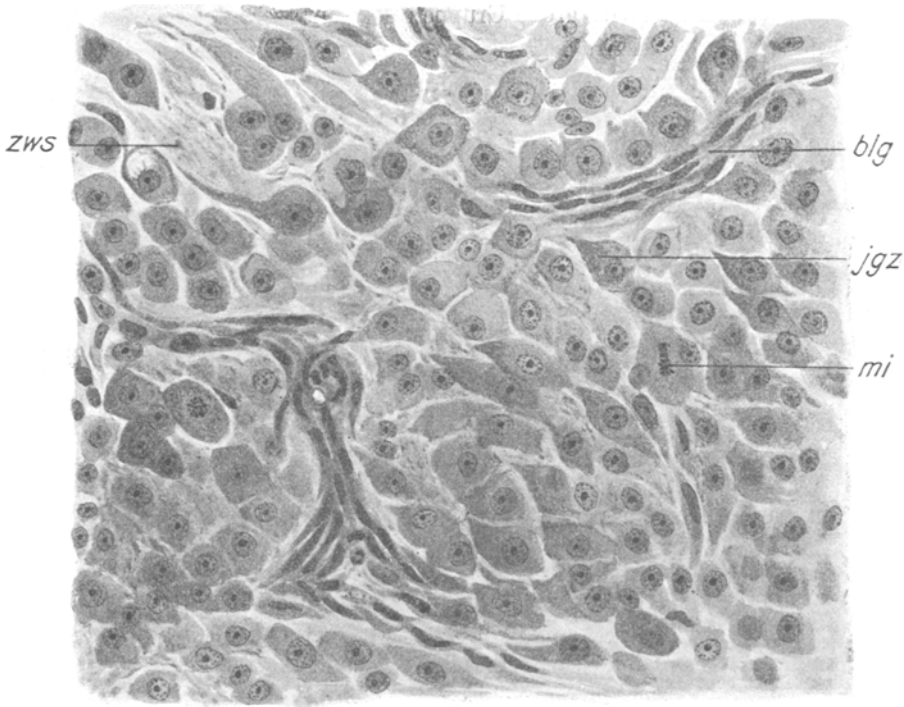


Fig. 11. Leitz Ok. 1, Obj. 6. Färbung mit Hämalaun-Eosin. *jgz* junge Ganglienzellen; *mi* Mitose; *blg* Blutgefäße; *zws* Zwischensubstanz.

der Neubildung in ein und demselben Tumorknoten nebeneinander bestehen, ja mehr oder minder gemischt sind, während, wie hervor- gehoben, sie im anderen Falle räumlich getrennt erschienen.

Wie unter den ausreifenden Formen der Neurome an den Ganglienneuromen den Hauptanteil das Gebiet des sympathischen Nervensystems hat, so auch offen- bar unter den Ganglioneuroblastomen. Theoretisch möglich wären sie sowohl an den zerebrospinalen Nerven wie im zentralen Nervensystem. Auch das Vorkommen mehr oder weniger ausgebildeter Elemente des chromaffinen Systems in den Ganglio- neuroblastomen des Sympathikus und mehr oder weniger ausgebildeter Glia

(Spongioblasten und Gliazellen) wäre möglich, wie ja speziell die Beimischung gliöser Formationen für das Ganglioneuroma simplex des Sympathikus bereits durch den Nachweis Risels zur Sicherheit erhoben ist. So entstehen dann Ganglioglio-Neuroblastome oder Ganglioparaganglio-Neuroblastome, und die besondere dritte neue Gruppe im L. Pick-Bielschowskyschen System der Neurome würde eine weitere Gliederung erfahren.

Zusammenfassung.

Die Neubildungen, die aus Anlagezellen des Nervensystems hervorgehen, können zweckmäßig in vier große Gruppen getrennt werden.

Die erste Gruppe zeigt in der Geschwulst die ganz oder beinahe ganz undifferenzierten nervösen bzw. sympathischen Bildungszellen (Sympathogonien und Sympathoblasten) mit einer feinen Zwischensubstanz neurofibrillärer Natur. Diese fast stets das sympathische System angehenden Geschwülste sind als Sympathoblastome zu bezeichnen.

Die zweite Gruppe umfaßt diejenigen Neubildungen, die aus chromaffinen Zellen bestehen: chromaffine Tumoren, Paragangliome oder Phaeochromozytome.

In der dritten Gruppe werden Tumoren gefunden, die ganz oder doch wesentlich aus vollständig ausdifferenzierten Ganglienzellen und Nervenfasern bestehen. Ich bezeichne die Geschwülste dieser Gruppe als Ganglioneuroma simplex.

Die vierte Gruppe der Neubildungen vereinigt die Elemente der Gruppen I und III. Die Tumoren sind am besten als Ganglioneuroblastome zu benennen.

Das Ganglioneuroblastom nimmt im „System der Neurome“ (L. Pick und Bielschowsky) eine Zwischenstellung zwischen den ausreifenden und den unausgereiften Formen der Neurome ein.

Der ausreifende Abschnitt kann sehr stark zurücktreten. Er kann mit dem unausgereiften sich entweder in getrennten Geschwulstknoten kombinieren oder sich mit ihm mehr diffus vermischen.

Durch die Beteiligung von Entwicklungs- und Ausbildungsstadien chromaffiner Elemente oder der Glia erscheinen Ganglioglio-Neuroblastome oder Ganglioparaganglio-Neuroblastome möglich.

Das Kriterium für die Klassifikation der Neubildungen gibt allein der mikroskopische Befund, nicht die anatomische Malignität oder Benignität.

Von besonderer Bedeutung ist für die Trennung der einzelnen Formen eine sorgfältige, in allen Richtungen anzuwendende Färbetechnik.

Literatur.

1. Alezais et Imbert, Tumeur precoccygienne de nature vraisemblablement parasymphathique. *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* 1907, 42 Nr. 48, S. 971. — 2. Benda, Ein Fall von Ganglioneurom des Nervus vagus. *Verhdl. d. D. Path. Ges., Leipzig* 1904, H. 1, S. 266. — 3. Beneke, Über zwei Fälle ganglienzellenhaltiger Nervenfasergeschwülste. Vortrag in der pathol. Abt. der Naturforscher- und Ärzte-Versammlung in Düsseldorf 1898 und Zwei Fälle von Ganglioneurom. *Ziegl. Beitr.* 1901, Bd. 30, S. 1. — 4. Borst, Fall von wahrem Ganglioneuroma des

Sympathikus. Verhandlungen der Phys.-med. Ges. in Würzburg vom 28. X. 1897. Ref. in der Berliner klin. Wschr. 1897, S. 1063. Ferner Geschwulstlehre 1902, S. 241. — 5. Braun, Über Ganglioneurome. Archiv für klin. Chirurgie 1908, Bd. 86, S. 707. — 6. Breitung, Ein doppeltes Ganglioneuroma sympathicum an der Vorderfläche des Os coccygis als Geburtshindernis. Inaug.-Diss., Berlin 1914. — 7. Brossok, Über das Neuroma gangliocellulare benignum et malignum. Beiträge zur klinischen Chirurgie 1911, Bd. 74, S. 31. — 8. Brüchanow, Zur Kenntnis der primären Nebennierengeschwülste. Ztschr. f. Heilkd. 1899, Bd. 20, S. 40. — 9. Busse, Ein großes Neuroma gangliocellulare des Nervus sympathicus. Virch. Arch. Suppl. 1898, Bd. 151. Siehe auch u. Kredel, D. Ztschr. f. Chir. Bd. 67, S. 239. — 10. Chiari, Diskussion zum Vortrag Benekes, Verhdl. der Naturforscherversammlung in Düsseldorf, 1898. — 11. Fabris, Contributo alla conoscenza dei ganglioneuromi di sistema nervosimpatico. Archiv. per le scienze med. 1903, Bd. 27, S. 125. — 12. Falk, Untersuchungen an einem wahren Ganglioneurom. Ziegl. Beitr. 1907, Bd. 40, S. 601. — 13. Freund, Ein Ganglioneurom des rechten Hals sympathikus. Frankf. Ztschr. f. Path. 1913, Bd. 13, S. 266. — 14. Friedrich, Ein Fall von Ganglioneurom des Sympathikus. Frankf. Ztschr. f. Path. 1912, Bd. 10, S. 456. — 15. Glinski, Über Ganglioneuroma nebst Beschreibung eines Falles. Przegląd Ckarski 1906 Nr. 44. Ref. D. med. Wschr. 1906, Nr. 50, S. 2044 und Ztbl. f. Chir. Nr. 44, 1906. — 16. Glockner, Über einen Fall von Neuroma verum gangliosum amyelinicum des Bauchsympathikus. Arch. f. Gynäkol. 1901, Bd. 63, S. 200. — 17. Goldzieher, Die Nebennieren. Bergmann, Wiesbaden 1911. — 18. Haenel, Beitrag zur Lehre von den aus Nervengewebe bestehenden Geschwülsten, Neuroganglioma myelinicum verum. Arch. f. Psych. 1899, Bd. 31, S. 491. — 19. Hagenbach, Über ein Ganglioneurom der Kniegelenksgegend. D. Ztschr. f. Chir. 1909, Bd. 99, S. 570. — 20. Hedinger, Frankf. Ztschr. f. Path. 1911, Bd. 7, S. 112. — 21. Held, Die Entwicklung des Nervengewebes bei den Wirbeltieren. Leipzig 1909. — 22. Herxheimer, Über Tumoren des Nebennierenmarkes. Zieglers Beitr. 1913, Bd. 57, S. 112. — 23. Hook, Ein Ganglioneurom der Nebennieren, zugleich ein Beitrag zur Lehre der Ganglioneurome. Frankf. Ztschr. für Pathologie 1911, Bd. 7, S. 135. — 24. Jacobsthal, Diskussion zum Vortrag von Riesel. Verhdl. d. D. Path. Ges., Leipzig 1909, S. 343. — 25. Jones, Case of ganglioneuroma of the mesentery. The Lancet 1912, vol. 182, p. 1678. — 26. Kawashima, Virch. Arch. 1911, Bd. 203, S. 66. — 27. Axel Key, Neuroganglioma verum periphericum. Hygiea 1879. Ref. in Virch.-Hirschs Jahresber. 1880, Bd. 1, S. 299. — 28. Klebs, Beiträge zur Geschwulstlehre. Vierteljahrsschr. f. prakt. Heilkd. 1877, Bd. 34. — 29. Knaub, Neuroma verum multiplex amyelinicum, zur Kenntnis der echten Neurome. Virch. Arch. 1898, Bd. 153, S. 29. — 30. Kohn, Über die Entwicklung des sympathischen Nervensystems der Säugetiere. Arch. f. mikroskop. Anat. 1907, Bd. 70. — 31. Krauß, Ein Ganglioneurom des Lides. Bericht über die 36. Versammlung der Ophthalmol. Ges., Heidelberg 1911, S. 337 u. Ztschr. f. Augenheilkd. 1912, H. 2/3. — 32. Kredel u. Beneke, Über Ganglioneurome und andere Geschwülste des peripherischen Nervensystems. D. Ztschr. f. Chir. 1902, Bd. 67, S. 239. — 33. Küster, Über Gliome der Nebenniere. Virch. Arch. 1905, Bd. 180, S. 117. — 34. M. Landau, Die malignen Neuroblastome des Sympathikus. Frankf. Ztschr. f. Path. 1912, Bd. 11, S. 26. — 35. Loretz, Ein Fall von gangliösem Neurom. Virch. Arch. 1870, Bd. 49, S. 435. — 36. Manasse, Virch. Arch. 1896, Bd. 145. — 37. Marchand, Über eine Geschwulst des Sympathikusanteils der Nebenniere. Internat. Beiträge z. wiss. Medizin. Festschr. für R. Virchow, 1891. — 38. Derselbe, Beitrag zur Kenntnis der Geschwülste des Ganglion Gasseri. Festschr. für Rindfleisch. Leipzig 1907. — 39. Martius, Maligner Sympatholastentumor des Halssympathikus, teilweise ausdifferenziert zu gutartigem Ganglioneurom. Frankf. Ztschr. f. Path. 1913, Bd. 12, S. 442. — 40. Millr, Ein Fall von metastasierendem Ganglioneurom. Virch. Arch. 1908, Bd. 191, S. 411. — 41. Oberndorfer, Über Entstehung von Nervenfasern in einem Ganglioneurom des Sympathikus. Verhdl. d. Path. Ges., Straßburg 1912, Bd. 15, S. 300. — 42. Oelsner, Ein Fall von retroperitonäalem Ganglioneurom, Resektion und Naht der Bauchaorta. Münch. med. Wschr. 1908, Bd. 48, S. 2488. — 43. Ohse, Das retroperitonäale Ganglienzellenneurom. Beitr. z. klin. Chir. 1906, Bd. 50, S. 667. — 44. Oros, Diskussion zum Vortrag von Schmincke. Verhdl. d. D. Path. Ges. München 1914, S. 537. — 45. Perls, Beschreibung eines wahren Neuroms des Nervus opticus. Arch. f. Ophthalmologie 1873, Bd. 19, S. 287. — 46. Peters, Zur Kenntnis der Ganglioneurome. Frankf. Ztschr. f. Path. 1913, Bd. 13, S. 114. — 47. L. Pick Das Ganglioma embryonale sympathicum (Sympathoma embryonale). Berl. klin. Wschr. 1912 Bd. 49, S. 16 u. 67. — 48. L. Pick u. Bielschowsky, Über das System der Neurome und Beobachtungen an einem Ganglioneurom des Gehirns. Ztschr. d. ges. Neurol. u. Psych. 1911, Bd. 6, S. 391. — 50. Poll, Entwicklung der Nebennieren. In Hertwigs Handb. d. Entwicklungsgesch. — 51. Ribbert, Geschwulstlehre. 1904, S. 322 (2 Fälle). — 52. Riesel, Über multiple Ganglioneurome der Gasserschen Ganglien und der Hirnnerven. Verh. d. D. Path. Ges., Leipzig 1909, S. 341. — 53. Rosenbach, Verhdl. d. D. Ges. f. Chir. 1882, Bd. 1, S. 134. — 54. Schilder, Über das maligne Gliom des sympathischen Nervensystems. Frankf. Ztschr. f. Path. 1909, Bd. 3, S. 317. — 55. Schmidt, Über ein ganglienzellen-

haltiges wahres Neurom des Sympathikus. Virch. Arch. 1899, Bd. 155, S. 557. — 56. Schmincke, Beitrag zur Lehre der Ganglioneurome. Ein Ganglioneurom des Gehirns. Zieglers Beitr. 1910, Bd. 47, S. 354. — 57. Derselbe, Ein Ganglioneurom des Großhirns. Verhdl. d. D. Path. Ges., München 1914, S. 537. — 58. Schmorl, Diskussion zum Vortrag von Schmincke. Verhdl. d. D. Path. Ges., München 1914, S. 537. — 59. Sato, Über einen Fall von retroperitonäalem Ganglioneuroma. Archiv f. klin. Chir. 1912, Bd. 97, S. 177. — 60. Soyka, Über den Bau und die Stellung der multiplen Neurome. Prager Vierteljahrsschr. f. d. prakt. Heilkd. 1877, Bd. 135, S. 1. — 61. Stangl, Wien. klin. Wschr. 1902, S. 614. — Verhdl. d. D. Path. Ges. 5. Jahrg. 1902, S. 250. — 62. Suzuki, Berl. klin. Wschr. 1909, S. 1644; 1910, S. 1623. — 63. Verocay, Multiple Geschwülste als Systemerkrankung am nervösen Apparat. Festschr. f. H. Chiari. Wien-Leipzig 1908, S. 378. — 64. Derselbe, Zur Kenntnis der „Neurofibrome“. Ziegl. Beitr. 1910, Bd. 48, S. 1. — 65. Wahl, Neuroblastoma. With study of a case illustrating three types that arise from sympathetic system. Journ. Med. Research. 1914, Bd. 30, Nr. 2. — 66. Weichselbaum, Ein gangliöses Neurom der Nebenniere. Virch. Arch. 1881, Bd. 85, S. 554. — 67. Wegelin, Über ein Ganglioneurom des Sympathicus. Ziegl. Beitr. 1909, Bd. 46, S. 403. — 68. Wiesel, Virch. Arch. 1905, Bd. 180, S. 553. — 69. Williamson and Cripps, Retroperitoneal tumor connected with the sacralplexus. British Med. Journ. 1899, II, S. 10. — 70. Woods, Ganglioneurom des rechten Halsympathicus. Prager med. Wschr. 1906, Bd. 48, S. 646. — 71. Wright, Neurocytoma or Neuroblastoma, a kind of tumor not generally recognized (6 eigene Beobachtungen). Journ. of Experim. Med. 1910, Bd. 12, Nr. 4, S. 556.

XI.

Die Lymphknoten im Ligamentum pulmonale und ihre Bedeutung bei der Kindertuberkulose.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institute der Deutschen Universität in Prag.)

Von

Professor A. Ghon und Assistent B. Roman.

Alle im Cavum thoracis gelegenen Lymphknoten, die dem Atmungsrohre und seinen Verzweigungen angehören, bezeichnet Bartels als bronchiale Lymphknoten. Sie liegen am thorakalen Teil der Trachea, in beiden tracheobronchialen Winkeln und im Winkel der Bifurkation, in den Winkeln zwischen Bronchen und Bronchien und in den Winkeln der Bronchienverzweigungen im Lungengewebe. Darnach unterscheidet Bartels bei den bronchialen Lymphknoten vier Gruppen: Lgll. tracheobronchiales (dextrae et sinistrae), Lgll. bifurcationis, Lgll. broncho-pulmonales und Lgll. pulmonales (ventrales dextrae et sinistrae).

Andere Autoren haben für diese Lymphknotengruppen, deren Topographie wir vor allem Sukiennikow verdanken, andere Bezeichnungen, worauf wir hier aber nicht näher einzugehen brauchen. Nach den Untersuchungen von Sukiennikow liegen die genannten Lymphknotengruppen im wesentlichen dem Bronchialbaum an. Ihre Fundorte sind vor allem die Winkel, die durch die Verzweigungen des Bronchialbaumes gebildet werden. Sie sammeln die Lymphe der Lungen und der Bronchien, um sie dann zentripetal gegen die Venenwinkel weiterzuleiten. Nach der Einteilung von Bartels liegen die pulmonalen Lymphknoten an den Abzweigungswinkeln der Bronchien innerhalb des Lungengewebes, die broncho-