

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin. — Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. O. Lubarsch.)

Zur Kenntnis der Neuroblastome des Sympathicus beim Erwachsenen.

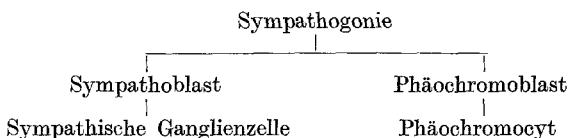
Von
C. Blumensaat.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 3. April 1928.)

Ende vorigen Jahres kam im hiesigen Institut ein Mann zur Sektion, der an Sepsis nach Gaumenmandelentzündung gestorben war. Bei der Leichenöffnung fand sich als Zufallsbefund ein Neuroblastom des Sympathicus in beiden Nebennieren. Auf Veranlassung von Herrn Prof. Wätjen, der den Fall schon in der Berliner pathologischen Gesellschaft am 15. XII. 1927 kurz vorstellt, nehme ich wegen des seltenen und bemerkenswerten Befundes die Veröffentlichung vor.

Nach den Arbeiten von Marchand, Poll, Wiesel, Wright, Pick, Bielschowsky, Landau und Herxheimer über die vom Sympathicus ausgehenden Gewächse trat wegen der Verschiedenartigkeit der Bilder, die sich boten, das Verlangen nach einer schematischen Einteilung hervor. In enger Anlehnung an den „Stammbaum“ des sympathischen Systems:



werden die Sympathicusgewächse in Sympathogoniome, Sympathoblastome und Ganglioneurome eingeteilt. (Die zum Teil völlig ähnlichen Verhältnisse der vom chromaffinen System der Paraganglien ausgehenden Gewächse lasse ich hier unberücksichtigt.)

Von Pick und Bielschowsky sowie von Landau wurde eine Einteilung dieser Gewächse auf Grund ihres Reifegrades in unausgereifte und ausreifende Formen vorgenommen; die unausgereifte Gruppe umfaßt die Sympathogoniome und -blastome, für die ich mit Landau und Herxheimer die Bezeichnung „Neuroblastoma sympathicum“ anwende; als ausreifende oder Übergangsformen werden die in beginnender oder vor-

geschrittener Ausreifung bis zum reifen Ganglioneurom sich befindlichen Gewächse bezeichnet. Zwecks schärferer Abgrenzung von den Übergangsformen, den „Ganglioneuroblastomen“ nach *Robertson*, möchte ich die reifen Ganglioneurome und Ganglioganglioneurome in einer 3. Gruppe, der der ausgereiften Formen, von den eigentlichen Übergangsformen, abgliedern; als ausgereifte Formen sind die Gewächse zu betrachten, deren nervöser Anteil nur aus Ganglienzellen, markhaltigen oder -losen Nervenfasern und etwaigem Gliagewebe besteht. Der von *R. F. v. Fischer* vorgeschlagenen Einteilung der Übergangsformen: Ganglioneuroma simplex, G. immaturum, G. imperfectum, Neuroblastoma ganglioncellulare, wucherndes Ganglioneurom kann aus den von ihm selbst angegebenen Gründen der Unmöglichkeit der Abgrenzung der einzelnen Formen und wegen der verwirrenden Bezeichnungen ein praktischer Wert kaum zugesprochen werden, wenn auch die „Zusammenstellung der gleichartigen Fälle dem Studium der gegenseitigen Beziehungen“ sehr dient.

Die Zusammenstellung der bekannten Fälle von *Sympathicus*-gewachsen zeigt — entsprechend ihrer angeborenen Anlage —, daß das Neuroblastom fast ausschließlich eine Erkrankung der Neugeborenen, Säuglinge und Kinder ist, während die Übergangsformen zur unreifen Seite hin mit zunehmendem Alter stark abnehmen; jedenfalls stellt das völlig unreife Neuroblastom beim Erwachsenen eine sehr seltene Ausnahme dar. *Landau*, der das Vorkommen von Neuroblastomen bei Erwachsenen für nicht möglich hielt, begründete seine Ablehnung mit der Anschauung über die Anlage und Entwicklung dieser besonderen Gewächsart. Er nimmt an, daß die Gewebsreife dieser Gewächse, die von Geburt an angelegt sind, durch gleichzeitiges Wachstum mit dem zunehmenden Alter des Gewächsträgers sich bis zur ausgereiften Form entwickelt (wenn nicht das noch unreife Gewächs im Kindesalter den Tod herbeiführt hat), und daß die ausgereifte Form, das Ganglioneurom, stets bei Personen gefunden wird, die älter als 25 Jahre sind; weiter glaubt *Landau*, daß, je früher der Gewebskeim in Gewächswucherung gerät, desto geringer die Gewebsentwicklung und größer die Bösartigkeit ist. Diese Lehre *Landaus*, die für die überwiegende Anzahl der Fälle zweifellos zutrifft und in bezug auf das Vorkommen von Neuroblastomen bei Erwachsenen ihre Bestätigung in den Fällen findet, die ihm bis zum Zeitpunkt seiner Veröffentlichung (mit einer Ausnahme) bekannt waren, muß jedoch eine Einschränkung erfahren durch die von *Küster*, *Barnewitz*, *Capaldi* und *Schott* mitgeteilten Fälle von Neuroblastomen bei Erwachsenen. (Auch die Annahme *Landaus* über das Alter der Personen mit ausgereiften Ganglioneuromen steht im Widerspruch mit mehreren von *Herxheimer* zusammengestellten Fällen von Ganglioganglioneurom im Kindesalter).

1. Fall (Küster): Zufallsbefund bei einem an Pyämie verstorbenen Manne. Faustgroßes, aus größeren und kleineren Knoten zusammengesetztes Gewächs einer (?) Nebenniere von z. T. dunkelroter und schwarzer, z. T. gelber Farbe. Keine Metastasen. Mikroskopisch: In Feldern angeordnete Gewächszellen. Reichlich Rosetten. Die Zellen bestehen (wie aus den Beschreibungen und Abbildungen eindeutig hervorgeht), aus Sympathogonien, Sympathoblasten und vereinzelten Ganglienzellen und Riesenzellen. Mehrere Gefäßbrüche, Blutungen, Neubildung zahlreicher Capillaren.

Im Gegensatz zu *Landau, Herxheimer* und *v. Fischer*, die diesen Fall zu den „äußerlich gutartigen, histologisch schon Zeichen von Bösartigkeit erkennen lassen“ Ganglioneuromen“ rechnen, glaube ich mit *Pick* den Fall auf Grund der makro- und mikroskopischen Beschreibung mit Recht als Neuroblastom bezeichnen zu dürfen, wenn auch vereinzelt eine gewisse Ausreifung nicht zu erkennen ist.

Bei den 3 anderen Fällen, deren Eindeutigkeit als Neuroblastom nicht angezweifelt ist, beschränke ich mich kurz auf die wichtigsten Angaben.

2. Fall (Barnewitz): 37jährige Frau. Neuroblastom der rechten Nebenniere. Metastasen in beiden Eierstöcken und im linken Lungenoberlappen. Mikroskopisch: Sympathogonium mit Ausreifung zum Sympathoblastom.

3. Fall (Capaldi): 44jährige Frau. Neuroblastom unter der linken Nebenniere sowie der beiderseitigen unteren Halsganglien. Mikroskopisch: Sympathogonium mit Ausreifung zum Sympathoblastom.

4. Fall (Schott): Höheres (?) Alter. Keine näheren Angaben des makroskopischen Befundes. Mikroskopisch: Sympathogonium mit teilweiser Ausreifung zum Sympathoblastom (vielleicht auch in Richtung gliöser Gewebsbildung; *Dietrich-Siegmund*).

Eine Ergänzung zu diesen Beobachtungen ist der folgende Fall.

Auszug aus der Krankengeschichte:

Alter: 47 Jahre. Beruf: Schneider. Aufgenommen am 31. X. 1927 in der I. M. 6. Diagnose: Sepsis nach Gaumenmandelentzündung (Miliarb.).

1917 wegen Nierenwassersucht aus dem Lazarett als gv. entlassen. Seitdem jedes Jahr 2—3 mal beim Wasserlassen in der linken Nierengegend auftretender Schmerz. Bis vor 4 Wochen immer Wohlbefinden und volle Arbeitsfähigkeit. Nach dieser Zeit Nachtschweiße, trockener Husten, elendes mattes Gefühl; leichte Ermüdbarkeit. Seit 8 Tagen Zunahme der Beschwerden; dazu trat noch Abnahme der Eßlust und des Gewichtes.

Aufnahmefund: Starke Rötung des Rachens, Schwellung und Zerklüftung der Gaumenmandeln mit leicht ausdrückbaren Pfröpfen. Morgens 37,3, abends 40,0°. Puls 84 in 1 Min. (Verlangsamung im Verhältnis zum Fieber.) Stark lufthaltiger Leib, keine Klopf- und Druckempfindlichkeit.

Verlauf: Am 11. XI. beginnendes Knöchel- und Penisödem. Sehr schlechtes Allgemeinbefinden. Im Niederschlag vereinzelte rote Blutkörperchen und gekörnte Zylinder. 16. XI. Verschlechterung; Benommenheit. Große Unruhe. Zunahme der Ödeme. 19. XI. Tod.

Anatomische Diagnose; S.-Nr. 1233/27:

Etwa kleinapfelgroßer, aus größeren und kleineren, schmutzig grauen, stellenweise dunkelroten, weichen Knoten bestehendes Gewächs im Bereich der (nicht auffindbaren) linken Nebenniere mit dunkelrötlicher und grauer, vereinzelt gelblich-

weißer Zeichnung der Schnittfläche. Vordringen des Gewächses unter starker Vorwölbung des rückwärtigen Bauchfelles bis in die linke Nierenwurzel. Feste Verbackung mit dem linken oberen Nierenpol und vereinzeltes Übergreifen auf die Nierenrinde. 6,0:3,5:3,0 cm großes, feigenförmiges, auf dem Durchschnitt graurötlich erscheinendes Gewächs der rechten Nebenniere mit noch erhaltenen schmalen Resten der Nebennierenrinde. Einzelne bohnen- bis haselnüßgroße Metastasen in paraaortalen Lymphknoten. Ausgedehnte, derbe, dunkelrote, über mandelgroße Verbreiterung der beiderseitigen Nebenhoden und des unteren Teiles der Samenleiter. Hydrocele beiderseits. Septikämie. Pulpaschwellung der Milz. Einzelne Herdpneumonien in beiden Unterlappen. Offenes Foramen ovale. Bohnengroßer anämischer Milzinfarkt.

Bei dem Versuch, die Natur dieser Neubildungen zu bestimmen, ergibt sich folgende Fragestellung: Nehmen die Neubildungen von den Nebennieren ihren Ausgang? wenn ja, von welchem Teil der Nebennieren? sind es Gewächse, die vom Sympathicus stammen? in welche Gruppe dieser Gewächse sind sie dann einzureihen?

Für die Beantwortung dieser Fragen ist einmal die Beurteilung des makroskopischen Befundes, dann die des mikroskopischen Bildes heranzuziehen.

Während der Sitz des rechtsseitigen Gewächses im Mark der rechten Nebenniere eindeutig feststeht, war dies hinsichtlich des linksseitigen Gewächses aus dem makroskopischen Befund nicht ersichtlich. Der mikroskopische Befund zeigte aber, daß auch hier der Sitz die Nebenniere ist, von der die Markschicht allerdings durch das Gewächs ganz ersetzt ist, während Reste der Rinde noch vorhanden sind, in die das Gewebe an zahlreichen Stellen eindringt. Darnach wird es wahrscheinlich, daß das Nebennierenmark Ursprungsstätte des Gewächses ist.

Der makroskopische Befund: Sitz des linken Gewächsknotens in der Gegend der nicht auffindbaren linken Nebenniere, das Vorhandensein eines zweiten Gewächses in der Markschicht der rechten Nebenniere, die Beschaffenheit der Gewächse (Knotenbildung, Weichheit, Blutungen, Nekrosen), sowie endlich die Bösartigkeit (Destruierendes, infiltrierendes Wachstum, Lymphknotenmetastasen) sprechen nicht gegen, sondern sogar sehr für die Annahme eines vom Sympathicus stammenden Gewächses, eine Annahme, die aber erst durch die mikroskopische Untersuchung bestätigt werden mußte.

Mikroskopischer Befund:

Schnitte aus mehreren Stellen der beiderseitigen Gewächse, ferner der Lymphknotenmetastasen, der Nebenhoden und Hoden, Nieren, Leber, Lungen und Hypophyse. Fixierung in Müller-Formol, danach in 10proz. Formalin. Färbung mit Hämalaun-Sudan, Hämalaun-Eosin, Eisenhämatoxylin-van Gieson, Fibrinfärbung, Glia- und Bindegewebsfärbung nach Mallory, Eisenreaktion nach Turnbull und Silberimprägnation nach Bielschowsky.

I. *Schnitt a durch das linksseitige Gewächs und linken Nierenpol:* Bei schwacher Vergrößerung größtenteils sehr zellreiche, durch Bindegewebszüge gefeldert erscheinende blutgefäßreiche Neubildung. Das normale Nebennierenbild fast völlig verschwunden; Marksubstanz fehlt ganz, Rinde stellenweise noch erhalten, aus

einzelnen oder mehreren Zügen gleichgerichteter, großer, heller, teils vielkerniger, teils plattgedrückter, lipoideicher, vereinzelt nekrotischer Zellen bestehend, zwischen die in schmaleren und breiteren Zügen und Haufen Gewächszellen vordringen. Stellenweise liegen einreihige Nebennierenrinden- und Gewächszellstränge abwechselnd nebeneinander. Die Gewächszellen dringen an mehreren Stellen bis in die Nebennierenkapsel ein, füllen den ganzen Raum zwischen Nebennieren- und Nierenkapsel dicht aus, durchbrechen an einer Stelle die Nierenkapsel und bilden kleine Herde in der Nierenrinde. *Stärkere Vergrößerung*: dichtliegende, keinen oder nur einen schmalen Protoplasmasaum erkennen lassende Zellen, so daß der Eindruck eines aus Kernen bestehenden Gewächses entsteht. Die Zellen sind in jeder Hinsicht den Lymphocyten sehr ähnlich; z. T. sind die Kerne größer, rund oval oder vielgestaltig, heller, mit körniger oder netzförmiger Chromatinanordnung, aber auch mit fehlendem oder, etwas häufiger, mit schmalem Protoplasmasaum. Der Vergleich dieser beiden Zellarten zeigt im allgemeinen, abgesehen von dem Vorherrschen der ersten Art in allen Teilen der Neubildung, besonders in den Randteilen, keinen Unterschied in ihrer Anordnung. Diese Anordnung der Gewächszellen läßt 3 Formen erkennen: a) die vorwiegend vorhandene Lagerung in Ballen zu 4—10—200 Zellen, die von meist nur schmalen Bindegewebszügen, seltener etwas breiteren Strängen umgeben und voneinander abgeteilt sind; oft sind die Zellballen infolge der Fixationseinflüsse von der Bindegewebshülle losgelöst („retrahiert“); b) die stellenweise stark ausgesprochene Neigung zum Wachstum in Form von Ganz- oder Halbkreisen mit freiem oder durch einige Zellen ausgefülltem Hohlraum; c) das Wachstum in einreihigen, gleichgerichteten Zellsträngen. — An mehreren Stellen sieht man ein äußerst feines, meist netzförmig verschlungen angeordnetes, die Gewächszellen umziehendes und in seinen Maschen einzelne Gewächszellen enthaltendes Faserwerk; vereinzelt besteht es auch in Form ein wenig breiterer, aus einzelnen Lagen gleichgerichteter Fasern zusammengesetzter Züge, die auch Gewächszellen umziehen. Diese feinen Fasern färbten sich mit Hämalaun-Eosin hellrosa, mit Eisenhämatoxylin-v. Gieson gelb bis gelbräunlich, vereinzelt auch ganz leicht rosa, mit Hämalaun-Sudan mausgrau. *Mallorys* kollagener Bindegewebefärbung bläulichrot, *Mallorys* Gliafärbung rötlichblau. Eine Darstellung der Fasern mit der Silberimprägnationsmethode nach *Bielschowsky* gelang nicht, ob wegen ungeeigneter Fixierung (Müller-Formol, 10proz. Formalin) bzw. wegen postmortaler Veränderung der Fasersubstanz (der Fall kam erst 48 Stunden nach dem Tode zur Sektion) oder aus Gründen, die die Natur dieser Fasern betreffen, ist nicht zu entscheiden. Ganz vereinzelt finden sich Bildungen, die aus mehreren (3—5) Zellreihen dicken, kreisförmig angeordneten, in dem von ihnen gebildeten Hohlraum ein dichtes Netz der eben beschriebenen feinsten Fasern enthaltenden, Gewächszellen bestehen; einzelne Fasern verlaufen durch die Zellreihen hindurch nach außen. Diese Bilder erinnern etwas an die im Schrifttum als Rosetten beschriebenen, von *Pick* Sympathogonienkapseln genannten Bildungen (Abb. 1). Blutgefäß stark erweitert und gefüllt, ziemlich dünnwandig. Sie zeigen einzelne Gewächszell-einbrüche und enthalten massenhaft Gewächszellthromben, die z. T. auch hier eine kreisförmige Anordnung erkennen lassen und ganz vereinzelt auch in ihrem Hohlraum ein Netzwerk der feinen Fasern enthalten, das sehr an das Bild eines Fibrinnetzes erinnert; die Fibrinfärbung war jedoch hier (wie auch bei den Fasern außerhalb der Gefäße) nicht zu erreichen. Besonders zahlreiche Gewächszell-thromben in der Nebennierenrinde und etwas weniger in der Kapsel. Im ganzen Gewächs viele, z. T. ausgedehnte Blutungen; guterhaltene rote Blutkörperchen liegen zwischen den Zellen der Ballen, in den Kreisbildungen, im Bindegewebe und in den Maschen der feinen Fasern. In spindeligen Bindegewebszellen herd-

förmig ziemlich reichlich fein- bis grobkörniges Hämosiderin. Im Bereich der ehemaligen Markschicht mehrere kleine Nekroseherde. Ganz vereinzelt in der Mitte der Neubildung ganglienzellähnliche Gebilde mit großem, hellem, 2—3 Kernkörperchen enthaltendem Kern und rundem, z. T. zu 2—3 Zipfeln ausgezogenem, braune Pigmentkörperchen enthaltendem Leib (Abb. 2), ferner ganz vereinzelt Riesenzellen vom Aussehen der Knochenmarkriesenzellen und endlich einzelne Zellen mit etwas gestrecktem, lipoidbestäubtem Protoplasmaleib und nur schwach gefärbtem kleinem Kern.

II. Schnitt b durch das linke Gewächs: In diesem Präparat von einer anderen Stelle des linken Gewächses tritt stellenweise eine starke Neigung zum Wachsen in Ganz- oder Halbkreisen in den Vordergrund (Abb. 3). In einzelnen Teilen

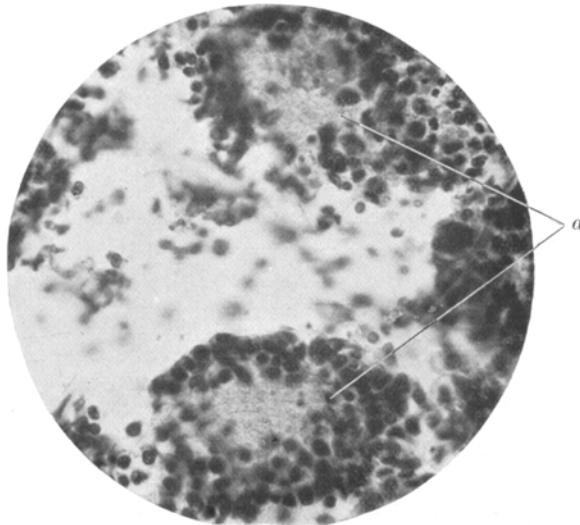


Abb. 1. Übergänge von Ballen zu Kapseln (a). Linkes Nebennierengewächs.
Leitz Obj. 6, Ok. 1. Auszug 49.6.

sind ein wenig reichlicher Fibrillen, z. T. in schmalen Bündeln zu beobachten; einzelne Fasern scheinen aus Gewächszellen der 2. beschriebenen Art zu entspringen.

Die übrigen Präparate bieten fast immer das gleiche Bild, so daß ich mich, um Wiederholungen zu vermeiden, auf die Aufzeichnung besonderer Befunde beschränken kann.

III. Schnitt durch die rechte Nebenniere: Keine Marksubstanz. Rindenschicht stellenweise etwas weniger zerstört als links. Vereinzelt finden sich Zellanordnungen, die mit den Sympathogonienkapseln des Schrifttums übereinzustimmen scheinen, kreisförmig angeordnete Gewächszellen, die in dem von ihnen gebildeten Hohlraum ein sehr dichtes, stark verschlungenes, äußerst feinfädiges Netzwerk enthalten (Abb. 4).

IV. Paraortaler Lymphknoten: Lymphatisches Gewebe bis auf einige verschwindend kleine Reste durch eine z. T. aus großen Ballen, z. T. aus ausgedehnten Ansammlungen von dicht liegenden Zellen bestehende Neubildung ersetzt. Die Gewächszellen liegen, wie besonders bei stärkerer Vergrößerung im v. Gieson-Präparat zu erkennen ist, zu kleineren Haufen von 4—10 Zellen in sack- und

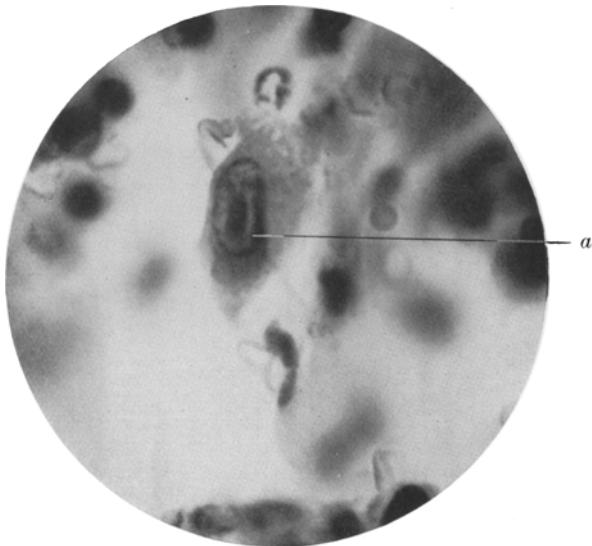


Abb. 2. Linkes Nebennierengewächs. Liegengebliebene Ganglionzelle (a).
Zeiss Obj. 6, Brille, Auszug 61.9.

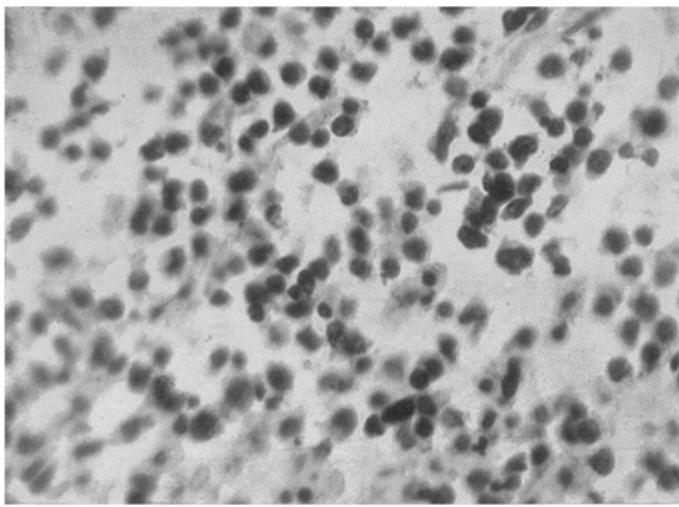


Abb. 3. Linkes Nebennierengewächs. Wachstum in Ganz- oder Halbkreisen.
Leitz Obj. 6, Ok. 2, Abbé. Auszug 50.8.

netzförmigen Maschen schmaler Bindegewebsstränge und entsprechen in ihrer Form den beiden (besonders der ersten) beim linken Nebennierengewächs beschriebenen Arten. Reichlich Gewächszellthromben. Ganz vereinzelt sieht man auch feinste, durch v. Gieson gelb bis gelbbräunlich gefärbte Fasern, die um

Gewächszellen verlaufen. Stellenweise treten reichlich Riesen- bzw. Riesenkernzellen auf (Abb. 5).

V. *Schnitt durch Nebenhoden und Hoden*: Im Nebenhoden wechseln Stellen erhaltenen normalen Gewebes mit ausgedehnten Gewächsherdern und Teilen, in denen Gewächszellhaufen und -züge zwischen den Nebenhodengängen vordringen. Die Gewächsherde bestehen aus den schon oben beschriebenen Zellen, vorwiegend der ersten Art und sind zu Ballen und gleichgerichteten Strängen angeordnet, die stellenweise an das Bild des Carcinoma scirrhosum erinnern, während eine Anordnung zu Kreisen kaum zu bemerken ist. Die zahlreichen Blutgefäße, besonders die des Plexus pampiniformis sind stark blutüberfüllt und enthalten zahlreiche Gewächszellembole. Reichlich kleine frische Blutungen sowie bis großkörniges

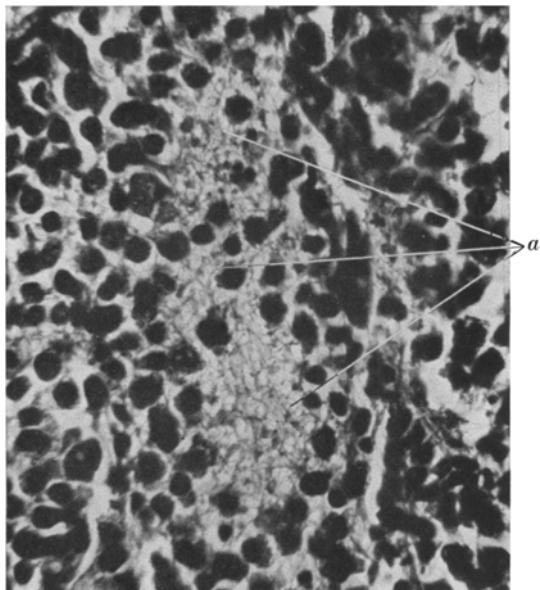


Abb. 4. Rechtes Nebennierengewächs. Sympathogonienkapseln.
Leitz Obj. 6, Ok. 2. Abbé. Auszug 60.7.

Hämosiderin in mehreren Spindelzellen des stellenweise verbreiterten Bindegewebes. Ganz vereinzelt Fibrillen. — An einzelnen Stellen ist ein Übergreifen des Gewächses auf den Hoden zu erkennen, besonders im Bereich der Septen; kleine Gewächsherde liegen im perivasculären Bindegewebe sowie in der Hodenkapsel. Vereinzelte Gewächszellembole.

VI. *Lunge (rechter Unterlappen)*: Massenhaft Gewächszellembole. Zahlreiche kleine perivasculäre Gewächsmetastasen. Starke Blutüberfüllung und Erweiterung der Gefäße im Bereich der Metastasen.

VII. *Rechte Niere*: Derselbe Befund wie in den Lungen; reichlich kleine Metastasen und Gewächszellembole in der Rinde, vereinzelt im Mark.

VIII. *Prostata*: Mehrere kleine perivasculäre, einzelne ausgedehntere, zusammenfließende Gewächsherde; Gewächszellembole; starke Erweiterung und Füllung der Gefäße. An einzelnen Stellen das Bild eines Scirrus. Ganz vereinzelt feinste Fibrillen.

IX. *Leber*: Massenhaft kleine perivasculäre Metastasen im inter- und intralobulären Bindegewebe. Vereinzelte abgeschnürte Leberzellen. Zahlreiche Zellembolien (Abb. 6).

X. *Hypophyse*: Herdförmig ausgedehnte Metastasen und zahlreiche Zellembolien in der Kapsel. Mehrere kleine Gewächsherde und Embolien im Vorderlappen, ganz vereinzelt im Hinterlappen (Abb. 7).

Der mikroskopische Befund bestätigt nun mit Sicherheit die schon nach dem grob-anatomischen Befund gemachte Annahme, daß die Neubildung beider Nebennieren vom Sympathicus ausgeht, da sie aus unreifen sympathischen Bildungszellen besteht. Die bereits geschilderten Eigenschaften der Gewächszellen: a) kleine, lymphocytenähnliche,

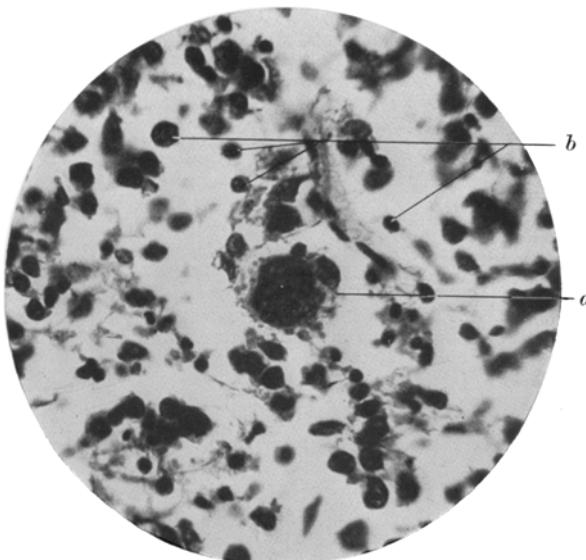


Abb. 5. Paraaortaler Lymphknoten. Nierenzelle (a); Lymphatogonien (b).
Leitz Obj. 6, Ok. 2. Brille, Auszug 54.9.

wenig oder meist gar kein Protoplasma besitzenden Zellen mit chromatinreichem Kern und b) etwas größere, auch protoplasmalose bzw. -arme Zellen mit rundem, ovalem oder vielgestaltigem Kern mit weniger starker körniger oder netzförmiger Chromatinanordnung zeigen eine große Ähnlichkeit mit den aus der Entwicklung des sympathischen Systems bekannten sog. Bildungszellen, den Sympathogonien, denen die Zellen der ersten von mir beschriebenen Art entsprechen, und den Sympathoblasten, den Zellen der zweiten Art, und stimmen auch mit der Beschreibung der Zellen überein, die im Schrifttum (*Pick, Landau, Herxheimer, Barnewitz, Capaldi, R. F. v. Fischer*) der mitgeteilten Fälle als Sympathogonien und Sympathoblasten angesprochen sind. Die Annahme der Übereinstimmung und Gleichheit dieser Zellformen — und damit gleichzeitig

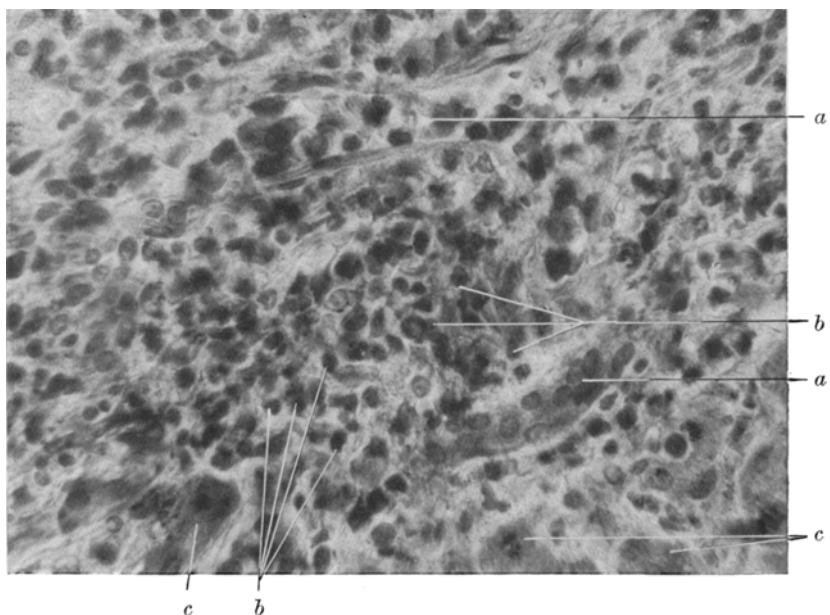


Abb. 6. Leber. Gewächszellembole (a), Gewächszellen (b), Leberzellen (c).
Leitz, Obj. 6. Ok. 2. Abbé. Auszug 526.



Abb. 7. Hypophyse. Gewächszellembole (a). (Vorderlappen).
Leitz, Obj. 6. Ok. 2. Abbé. Auszug 60.7.

die Deutung und Bestimmung der Gewächsart — wird gestützt und vollends gerechtfertigt durch die Übereinstimmung mit den von den Forschern angegebenen Eigenschaften der vom Sympathicus ausgehenden Gewächse, die uns auch in diesem Fall im histologischen Bild entgegentreten: die Anordnung der Zellen zu Ballen, zebrafellähnlichen Streifen und zu Kreisen, die Ähnlichkeit der von feinem Faserwerk ausgefüllten Zellringe mit den als Sympathogonienkapseln bekannten Bildungen, das stellenweise vorhandene feinfaserige Netzwerk, der Reichtum an Blutgefäßen und Blutaustritten, die bösartige Natur, die sich in dem zerstörenden Wachstum, in Gewächseinbrüchen, Gewächszell-thromben und in den auf dem Blut- und Lymphweg erfolgten Metastasenbildung offenbart, sind Befunde, die den im Schrifttum bekannten Fällen von Neuroblastomen grundsätzlich entsprechen.

Für das vereinzelte Vorkommen von Ganglienzellen in den beiden Nebennierengewächsen, das sowohl durch weitere Ausreifung einzelner Bildungszellen als auch durch untätiges Liegenbleiben und „Aus-halten“ älterer vorgebildeter Ganglienzellen erklärt werden kann, muß in diesem Fall die zweite Deutung vorgezogen werden, da die geringe Zahl im Zusammenhang mit der sonstigen Unreife (s. u.) sowie der Gehalt von reichlich braunem Pigment gegen eine Neubildung sprechen.

Eine Chromierung der Gewächszellen gelang nicht, auch fehlte die für Phäochromoblasten typische Kernform und epithelartige Aneinanderlagerung.

Die Bildung der in den Nebennierengewächsen vereinzelt und in der Lymphknotenmetastase etwas zahlreicher zu beobachtenden, oft mehrkernigen Riesenzellen und Riesenkernzellen (Abb. 5) ist keine Eigenheit der Neuroblastome, wie auch schon *Pick* erwähnte, sondern auf die häufig zu bemerkende Neigung vieler Gewächsarten zu einer Vielformigkeit der Zellbildung und -wucherung, besonders bei überstürztem Wachstum zurückzuführen. Die vereinzelten Zellen mit gestrecktem und schwach lipoidbestäubtem Protoplasmaleib und nur schwach färbbarem kleinem Kern in den Nebennierengewächsen, die auch *Herxheimer* sah, möchte ich im Gegensatz zu *Herxheimer*, der sie für wahrscheinlich atrophische Gewächszellen hält, eher als untergehende Nebennierenrindenzellen ansprechen.

Die Beantwortung der Frage, wie das Verhältnis der beiden Nebennierengewächse zueinander aufzufassen ist, ob als Mutter- und Tochtergewächs, ob als gleichzeitige und gleichgestellte Neubildung einer Systemerkrankung, ist im Einzelfall nicht zu entscheiden, doch hat die Annahme einer Systemerkrankung auf Grund der Befunde, die bei den bisher bekannten Fällen erhoben wurden (s. die Arbeiten von *Pick*, *Landau*, *Matzdorff*, *Dietrich-Siegmund*), große Berechtigung, so daß ich mich auch in diesem Falle für die Annahme einer gleichgestellten selbständigen

Neubildung aussprechen möchte. Die Beurteilung der Gewächsherde in der Leber hingegen, die ebenfalls als selbständige, den anderen vom sympathischen System ausgehenden Gewächsen als Systemerkrankung gleichgeordnete Gewächsneubildungen (*Pick*) auf Grund des Wiesel-schen Befundes von Sympathogonienhaufen an der Leberunterfläche beurteilt werden können, läßt in diesem Falle jedoch eher die Annahme metastatischer Neubildungen zu im Hinblick auf die zahlreichen Ge-wächszellembolien und die vorwiegend zu beobachtende Anordnung der Herde um Gefäße in der Leber (Abb. 6), besonders aber im Zu-sammenhang mit den gleichartigen Metastasenbefunden in den anderen Organen.

Die bisherigen makro- und mikroskopischen Befunde zeigten schon, daß der von mir mitgeteilte Fall in die Gruppe der unreifen bösartigen *Sympathicusgewächse* fällt. Es bleibt nun noch übrig, die genaue Ein-ordnung in dieser Gruppe vorzunehmen, die auf Grund der Ausreifungs-höhe festzustellen ist. Von *Landau* wurde der Wert der Sympatho-gonienkapseln, deren Vorhandensein lange als das wichtigste Erken-nungszeichen der Neuroblastome angesehen wurde, stark eingeschränkt; er zeigte, daß ihr Vorkommen an eine gewisse Ausreifung gebunden ist, daß sie im völlig unreifen *Sympathogonium* sowie in einem etwas mehr ausgereiften Stadium fehlen und nahm an, daß die Bildung der Kapseln abhängig ist von der fibrillären Ausreifung, da er alle Über-gänge von soliden Zellhaufen mit spärlicher faseriger Zwischensubstanz bis zu den typischen Hohlkugeln, deren Lichtung ganz mit dieser Substanz ausgefüllt ist, nachweisen konnte. (Die bei dem Präparat b der linken Neubildung erwähnten aus 3—5 Zellreihen bestehenden Gebilde — Abb. 1 — müssen nach *Landau* als Übergänge angesehen werden zwischen Ballen und Kapseln im Gegensatz zu den bei dem rechten Nebennierenschnitt beschriebenen und in Abb. 4 dargestellten den typischen Kapseln gleichenden Bildungen.) Im weiteren Verlauf der Entwicklung lagern sich (nach *Landau*) die anfangs ungeordnet und wirr verlaufenden feinen Fasern, deren Natur *Herxheimer* durch die Darstellung mit der Silberimprägnationsmethode als Neurofibrillen bewiesen zu haben glaubt, zu etwas breiteren gleichgerichteten Bündeln zusammen; *Barnewitz* fand „genau dieselbe feinfädige Substanz“ innerhalb von Gefäßen der Gewächse, ohne jede Beimengung von Zellen gelegentlich mit einigen weißen Blutkörperchen vermischt und glaubte aus dem gleichen Verhalten dieser Fasernetze innerhalb und außerhalb der Gefäße verschiedenen Farblösungen gegenüber die Fasern als Fibrinfasern ansprechen zu können.

Das Überwiegen der Sympathogonien, das nur stellenweise etwas reichlichere Auftreten von Sympathoblasten, das vorherrschende Wachs-tum der Zellen in Ballen, die nur ganz vereinzelt vorkommenden als

Sympathogonienkapseln ansprechbaren Hohlkugeln, endlich der nur stellenweise nachweisbare Befund von Fasergeflechten und wenigen Faserbündeln berechtigen zusammenfassend diesen Fall als „Sympathogoniom mit beginnender Ausreifung zum Sympathoblastom“ zu bezeichnen.

Die Abgrenzung dieser unreifen Sympathicusgewächse von einem Rundzellensarkom, die in vielen Fällen wie auch an einzelnen Stellen dieses Falles notwendig ist, ist durch das Wachstum in Ballen, die feinfaserige Zwischensubstanz und den Befund von Kapseln mit fibrillärem Inhalt — im Gegensatz zu den Rosetten beim Angiosarkom — gegeben.

Die Zusammenfassung aller makroskopischen und mikroskopischen Ergebnisse hat nun eindeutig ergeben, daß die bei dem 47jährigen Manne gefundenen Neubildungen als unreife, bösartige, vom Sympathicusanteil beider Nebennieren ausgegangene Gewächse anzusehen sind. Dieser Befund bzw. die Beurteilung dieser Befunde steht aber im Widerspruch zu den in der Einleitung erwähnten Ansichten *Landaus*, der das Vorkommen von Neuroblastomen bei Erwachsenen auf Grund der angeborenen Anlage und des Ausreifungsbestrebens dieser Gewächsart ablehnt. Wenn das Auftreten unausgereifter Formen auch als sehr seltene Ausnahme der im allgemeinen durchaus richtigen Lehre *Landaus* angesehen werden muß, kann aber grundsätzlich das Alter des Gewächsträgers nicht gegen die Beurteilung als Neuroblastom des Sympathicus sprechen, wie der klare Befund der angeführten Fälle von *Küster*, *Barnewitz*, *Capaldi*, *Schott* und neuerdings des von mir beschriebenen Falles beweist. An sich ist das Liegenbleiben von unentwickelten Keimzellhaufen des Sympathicus ja wohl denkbar, besonders im Hinblick auf die ähnlichen Verhältnisse bei anderen Gewächsarten; da schon *Poll* angibt, daß die Bildung von Ganglienzellen aus Sympathogonien bis 10 Jahre nach der Geburt andauern kann, liegt kein Grund vor, daran zu zweifeln, daß Sympathogonienhaufen im „Schlummerzustand“ noch längere Zeit passiv in Organen liegen bleiben können, ohne in Erscheinung zu treten. Die Fragen, warum nun in diesen seltenen Fällen von Neuroblastomen bei Erwachsenen die Gewächswucherung bzw. der Anreiz zur Wucherung so spät einsetzt, welcher Art dieser Reiz ist, müssen unbeantwortet bleiben, wie überhaupt die Ursache der Gewächsbildung sowohl bei den vom Sympathicus ausgehenden wie bei den übrigen Gewächsgruppen, auch bei jugendlichen Gewächsträgern einstweilen unklar bleibt.

Ein Vergleich der 5 bekannten Fälle von Neuroblastomen des Sympathicus bei Erwachsenen ergibt einige bemerkenswerte, zum Teil übereinstimmende Befunde. In 3 Fällen ging die Gewächsbildung von einem Nebennierenmark aus, in einem Fall von der Markschicht

beider Nebennieren, während im 5. Fall Gewächse in beiden unteren Halsganglien sowie unterhalb der linken Nebenniere mit Durchbruch aller 3 Gewächse in den Wirbelkanal gefunden wurden. Bei *Küster* und *Capaldi* wurden keine Metastasen beobachtet; über den von *Dietrich-Siegmund* im Handbuch erwähnten Fall von *Schott* konnte ich keine näheren Angaben finden; bei dem Fall von *Barnewitz*, der mit meinem Fall die größte Ähnlichkeit aufweist, waren faustgroße Metastasen in beiden Eierstöcken und apfelgroße im linken Lungenlappen; in meinem Fall fanden sich makroskopisch wahrnehmbare Tochterherde in paraaortalen Lymphknoten und in beiden Nebenhoden (wahrscheinlich sind die im Leichenöffnungsbericht erwähnten „Herdpneumonien“ auf Grund der Kenntnis der mikroskopischen Befunde hier auch als Metastasen anzuführen) und mikroskopisch in Nieren, Leber, Lungen, Prostata, Hoden und Hypophyse in einem Umfang, wie er bisher bei den Neuroblastomfällen mit Metastasenbildung, auch bei jugendlichen Gewächsträgern nicht beobachtet wurde. Der Metastasenbefund dieser beiden Fälle sowie das ausgesprochen zerstörende Wachstum, das bei allen 5 Fällen zutage tritt, zeigen, daß auch die Ansicht *Landaus*, daß die Natur der vom Sympathicus ausgehenden Gewächse um so gutartiger ist, je später ihre Gewächswucherung beginnt, eine Einschränkung erfahren muß.

Der mikroskopische Befund der Fälle ergibt eine grundsätzliche Übereinstimmung darin, daß alle Gewächse als Sympathogoniome mit mehr oder weniger erfolgter Ausreifung zum Sympathoblastom bezeichnet werden; *Barnewitz*, *Capaldi* und *Küster* geben an, daß die Neubildungen vorwiegend aus Sympathoblasten bestehen, also mehr als Sympathogoniome mit vorgesetzter Ausreifung zum Sympathoblastom zu bezeichnen sind, was auch durch den Befund zahlreicher Kapseln und Faserhaufen, bei *Barnewitz* auch in den Tochterherden, gerechtfertigt wird; in meinem Fall ist es noch nicht zu einer vorgesetzten Ausreifung zum Sympathoblastom gekommen, so daß er als Sympathogonium in beginnender Ausreifung zum Sympathoblastom anzusehen ist, wie ich oben schon näher ausgeführt habe. Noch etwas weiter scheint der Fall von *Küster* zu sein, der an einzelnen Stellen Zellen fand und auch abbildete, die Ganglienzellen sehr ähnlich sind und wohl als Übergangsbildungen von Sympathoblasten zu ausgereiften Ganglienzellen vorstellbar sind.

Zusammenfassung.

1. Neuroblastome des Sympathicus kommen ausnahmsweise auch bei Erwachsenen vor.
2. Reine Sympathogoniome sind beim Erwachsenen bisher nicht bekannt.

3. Die im höheren Lebensalter auftretenden Neuroblastome des Sympathicus unterscheiden sich hinsichtlich Bösartigkeit nicht von den im jugendlichen Alter vorkommenden.

Literaturverzeichnis.

Barnewitz, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **26**, 317. — *Capaldi*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **35**, 83. — *Fischer, R. F. v.*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **28**, 601. — *Herxheimer*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **57**, 112. — *Küster*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **180**, 117. — *Landau*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **11**, 26. — *Marchand*, Internationale Beiträge zur wissenschaftlichen Medizin. Festschrift f. R. Virchow 1891, S. 443. — *Pick*, Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 16 u. 61. — *Pick* und *Bielschowsky*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **6**. — *Poll*, Hertwigs Handbuch der Entwicklungsgeschichte. Bd. I, S. 443. — *Robertson*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **220**, 80. — *Schott*, zit. von *Dietrich-Siegmund* im Handbuch von Henke-Lubarsch Bd. 8, S. 1044. — *Wätjen*, Sitzungsber. d. Berlin. pathol. Ges. Klin. Wochenschr. 1928, S. 223. — *Wiesel*, a) Anat. Hefte H. 50, S. 112; H. 63, S. 481; b) Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **180**, 153. — *Wright*, Journ. of exp. med. **12**, 1910.
