

(Aus dem pathologischen Institut der Universität Tübingen.
[Direktor: Prof. Dr. Dietrich].)

Zur Kenntnis der Paragangliome an der Aortengabel und am Grenzstrang.

Von
Martin Nordmann und Eberhard Lebküchner.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 27. September 1930.)

Einleitung.

Die Gewächse des chromaffinen Systems sind so selten, daß jede Einzelmitteilung darüber wertvoll ist. Es gibt zwar eine ganze Reihe von Gewächsen der Nebenniere, aber nur 4 Fälle von solchen, die sicher aus Paraganglien an der Aortengabel und am Grenzstrang hervorgegangen sind. Wir bringen in dieser Schrift 2 neue Fälle, von denen der erste an der Aortengabel den bisher veröffentlichten gleicht, von denen der zweite am Grenzstrang des Sympathicus wegen seines zerstörenden Wachstums, seines feineren Aufbaues in Verbindung mit seinen histo-chemischen und biologischen Reaktionen das erste Gewächs dieser Art darstellt. Es ist außerdem während des Lebens genauestens beobachtet und daher geeignet, unsere Kenntnis von der pathologischen Anatomie und Klinik dieser Gewächse zu erweitern.

Über 3 Fälle ist bereits im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Teil 8, von *Dietrich* und *Siegmund* berichtet. Dennoch werden wir kurz noch einmal darauf eingehen, da sich sehr enge Beziehungen zu unseren eigenen Fällen ergeben haben. Dies gilt insbesondere von dem Fall *Hausmann* und *Getzowa*, der im Handbuch nur kurz behandelt ist; der Fall *Handschin* ist erst nach dem Erscheinen des Handbuches veröffentlicht.

Der erste Fall dieser Reihe ist 1902 von *Stangl* beschrieben worden (vgl. Tab. 1).

Operativ gewonnene apfelgroße Geschwulst bei einem 32jährigen Mann, der anscheinend geheilt wurde. Gewächs aus der Gegend der Aortengabel entfernt, histologisch reife Geschwulst des chromaffinen Systems, die nach der Beschreibung mit unserem ersten Falle vollkommen übereinstimmt. Diagnose durch gute Chromierbarkeit gesichert. Klinisch aus der Mitteilung *Stangls* nur ersichtlich, daß der Kranke sein Gewächs etwa $\frac{1}{4}$ Jahr lang bemerkt hatte und nach der Operation keine wesentlichen Schwankungen des Blutdruckes beobachtet worden sind.

Ein anderer Fall ist von *Miller* dargestellt worden im Jahre 1904 und zwar eine 2-kastaniengroße Geschwulst am Grenzstrang des Sympathicus. Auch hier eine reife Geschwulst des chromaffinen Systems von etwa gleichem histologischen Bau wie der Fall *Stangl*. Die Chromierbarkeit des Gewächses ist allerdings fraglich, worauf wir bei der Darstellung der eigenen Geschwulst noch zurückkommen werden. Im übrigen entnehmen wir der Veröffentlichung *Millers*, daß die Geschwulst als Nebenbefund entdeckt wurde bei einer 39jährigen Kranken, die an einer Peritonitis zugrunde gegangen war. Irgendein Hinweis auf klinische Erscheinungen, die mit dem Gewächs in Verbindung gebracht werden müßten, werden nicht mitgeteilt, es hat sich, wie gesagt, um einen Nebenbefund gehandelt.

Ein weiterer Fall ist von *Handschin* veröffentlicht im Jahre 1928. Er hat eine pflaumengroße Geschwulst an der Aortengabel gefunden, die sich nach der histologischen Beschreibung wie ein reifer Tumor des chromaffinen Systems verhielt, genau wie die oben erwähnten. Er war nicht chromierbar, obwohl die Reaktion schon 3 Stunden nach dem Tode angesetzt war. Er enthielt Adrenalin, das mit Hilfe der biologischen Methode nachgewiesen wurde. Auch dieses Gewächs war ein Nebenbefund bei der Sektion eines nach Entfernung eines Magenkrebsses verstorbenen 45jährigen Mannes. Immerhin hat der Blutdruck vor der Operation unter diesen Umständen noch 140 mm Hg betragen.

Der dritte Fall ist bereits 1922 von *Hausmann* und *Getzow* bekannt gegeben. Es handelt sich um ein chromierbares Gewächs von Hühnereigröße an der Aortengabel von demselben feineren Aufbau wie die 3 anderen. Der Kranke war bei seinem Tode an Pneumonie nach Grippe 54 Jahre alt und stand schon seit 4 Jahren in großen Abständen in ärztlicher Beobachtung. Die beobachteten Erscheinungen sind nach der Sektion auf das Gewächs bezogen worden. Leider ist der Blutdruck nicht gemessen worden, es fand sich aber eine idiopathische Herzmuskelhyperplasie und eine Vergrößerung der Nieren, klinisch auffallend klappende Herztonen und Neigung zu Lungenblutung, woraus die Blutdrucksteigerung nachträglich wahrscheinlich gemacht wurde. Neben diesen Symptomen litt der Patient an starken Schweißen, an Zittern und geistiger Unruhe und hatte Stuholverstopfung. Weiterhin wird von den Verfassern eine einmalige Zuckerausscheidung geringen Grades im Harn angegeben und zwar am Tage der Aufnahme ins Krankenhaus wegen seiner tödlich verlaufenden Lungenentzündung und gewisse Veränderungen des Blutbildes, das allerdings erst in der Agone gewonnen war. Auf Grund all dieser Erscheinungen wird von den Verfassern auf eine Absonderung von Adrenalin durch das Gewächs geschlossen. Dieses selbst ist abgesehen von der Chromierbarkeit nicht auf Adrenalin untersucht worden.

Die zahlreichen Fälle chromaffiner Gewächse der Nebenniere werden wir hier nicht im einzelnen aufzählen. Einen besonderen Fall von *Alezais* und *Imbert* am Steißbein werden wir weiter unten besprechen. Es ist selbstverständlich, daß die pathologische Anatomie und Klinik dieser Gewächse denen der Paraganglien sehr ähnlich ist. Es sei nur bemerkt, daß sich auch unter diesen nur sehr wenige Fälle befinden, die sich an Überzeugungskraft über die Zusammengehörigkeit der klinischen Erscheinungen und der Befunde am Gewächs mit unserem 2. Falle messen können.

I. Mitteilung zweier neuer Fälle.

a) Ein Phäochromocytom an der Aortengabel.

An erster Stelle beschreiben wir eine Geschwulst an der Aortengabel, den *Lebküchner* in seiner Jnaugural-Dissertation 1930 bearbeitet hat. Er wurde als Nebenbefund

bei einer gerichtlichen Leicheneröffnung (Dr. *Abegg* und *Nordmann*, Tübingen, 18. 6. 30) entdeckt. 53 Jahre alter Mann auf dem Fahrrade sitzend von einem Automobil erfaßt und zu Boden geschleudert. Sektion: sehr ausgedehnter Schädelbruch mit vielen blutigen Erweichungen des Gehirns. In Höhe des unteren rechten Nierenpoles neben dem Lendenteil der Aorta und vor der Gabel der Vena cava inferior eine nierenförmige Geschwulst (9: 5: 4 cm), mit vollkommen glatter Oberfläche, weicher Konsistenz, grauroter und markiger Schnittfläche. Darin einige walnußgroße, mit graurötlichen zundrigen Massen ausgefüllte Hohlräume. Von den übrigen Organen verdient hervorgehoben zu werden, daß sich außer Verletzungsfolgen kein krankhafter Befund feststellen ließ. Herz entsprach der Leichenfaust, die rechte Kammer war 2, die linke 10 mm dick (Körperlänge 175 cm, Leichengewicht 67,2 kg). Nierenmaße 10 $\frac{1}{2}$: 5 $\frac{1}{2}$: 4 cm, beiderseits gleich, Hauptschlagader über der Aortenklappe 7 $\frac{1}{2}$ cm breit, Wand mangelhaft elastisch, leicht verdickt, Intima überall glatt. Die übrigen Arterien o. B.

Zur weiteren Bestimmung des Gewächses geben wir 1. die Beschreibung seines histologischen Aussehens an Präparaten nach der üblichen HE-Färbung, bzw HE-Azur II (*Maximow*) und der *van Gieson* Färbung, 2. sein Verhalten in der Fixierflüssigkeit und die chemischen Reaktionen dieser Flüssigkeit, sowie die histo-chemische Analyse, 3. den Nachweis des Adrenalin im Gewächs mit biologischer Methodik.

Der *histologischen Beschreibung* liegen als Beispiele 2 verschiedene Stellen der Geschwulst zugrunde, eine mit wohlerhaltenem Parenchym und eine mit eigenartigen Veränderungen der Zellen. Wegen der grundsätzlich gleichen Beschaffenheit werden die histologischen Einzelheiten zusammen mitgeteilt. Von außen ist das Gewächs umgeben mit einer sehr kernarmen bindegewebigen Kapsel, an einigen Stellen jedoch endigt es ohne scharfe Grenze mit einigen Ausläufern im Fettgewebe. Außerhalb sind größere Gefäße und Nervenstämme und ein sympathisches Ganglion getroffen. Das Geschwulstgewebe besteht aus soliden Zellsträngen von sehr verschiedener Größe, die durch ein sehr zartes bindegewebiges Gerüst getrennt werden. Dieses Gerüst nimmt am Gewächsrande an Breite stark ab. Es enthält neben einigen kollagenen Fasern feine Nervenstämme und sehr viel Blutgefäße. Die Wand der Venen zeigt eine säulenförmige Anordnung der Muskulatur wie die Venen im Nebennierenmark. Die Blutgefäße sind vielfach mit roten Blutkörperchen vollgepfropft. Es befinden sich auch sehr viel Blutkörperchen außerhalb der Gefäße. Sie liegen ziemlich gleichmäßig verteilt, sowohl in den Septen als auch in den Zellsträngen und haben das lockere Gefüge der Zellstränge oft auseinandergedrängt. Die Capillaren verlaufen nicht nur in den Septen, sondern durchsetzen sehr häufig die Zellstränge.

Die Parenchymzellen der Geschwulst sind groß, liegen dicht beieinander, jedoch nie so dicht wie Epithelzellen. Zelleib ausgesprochen vieleckig, im allgemeinen gleichmäßig dicht granuliert und basophil. In anderen Gewächsteilen allergrößte Abweichungen: Vakuolisierung des Zelleibes, die so ausgesprochen sein kann, daß das Protoplasma wabenförmig aussieht. Das sind Übergangsformen zu Zellen mit förmlich zerfetztem Zelleib, deren Kern pyknotisch oder teilweise aufgelöst ist. Die unveränderten Kerne oval, zeigen in der HE-Azur II Färbung eine kräftige Kernmembran, das Kerngerüst locker gefügt mit zwei oder mehr vielgestaltigen Nucleolen. Es kommen Riesenzenlen vor, d. h. Zellen mit zwei oder mehr dicht nebeneinanderliegenden Kernen, deren Leib nicht voneinander abgetrennt werden kann. Kernteilungsfiguren sind nicht vorhanden.

Die Zellen enthalten verschiedenerlei Einschlüsse, die in den weiter unten dargestellten histo-chemischen Untersuchungen immer wieder erwähnt werden. Es handelt sich 1. um Pigmente und 2. um Scheiben.

Das Pigment hat eine hell- bis dunkelbraune Farbe und liegt in Körnchenform im Protoplasma der Parenchymzellen. Die Größe der Körnchen reicht von der Grenze der Sichtbarkeit bis zu der eines roten Blutkörperchens. Es liegt jedoch nur in einem Teil der Zellen, die in unregelmäßig verteilten Gruppen angeordnet sind. Es findet sich entweder nur um den Kern herum oder füllt den ganzen Zelleib aus, so daß unter Umständen der Kern von Pigment überlagert ist.

Die sog. Scheiben finden sich in ausgesprochener Form viel häufiger in den Geschwulstteilen mit vakuolierten Zellen. Sie färben sich mit Eosin leuchtend rot wie rote Blutkörperchen, kommen inner- und außerhalb des Zelleibes vor. Außerhalb des Zelleibes liegen sie entweder neben den Zellen, manchmal von deren Ausläufern umgriffen, sind aber auch im Gefäßlumen vorhanden. Innerhalb des Zelleibes liegen sie wie große Tropfen mitten im Protoplasma. Es gibt sehr viele Zellen, in denen Teile des Protoplasmas sich in gleicher Weise wie die Scheiben färben und zwar in der Nähe des Kernes. Diese Gebiete gehen ohne scharfe Grenze in das regelrecht gefärbte Plasma über. Wir bezeichnen sie im folgenden kurz als „diffuse Zelleinschlüsse“. Solche Gebiete und die Scheiben sind meist größer als ein rotes Blutkörperchen, unterscheiden sich aber auch in deren Größenordnung durch das Fehlen der Delle.

In den lockeren Teilen des bindegewebigen Gerüstes und zwar nur hier finden sich Gruppen kleiner Lymphzellen neben den Gefäßen. Rundzellengruppen in besonderer Lokalisation z. B. in Rosetten wurden nicht gefunden.

Der Bau unseres Gewächses stimmt also weitgehend mit den in der Einleitung aufgeführten Paragangliengewächsen überein. Zur Sicherung der Diagnose „Paragangliom“ bedarf es jedoch noch weiterer Eigenschaften, von denen meist nur die Chromierbarkeit bei den beschriebenen Geschwülsten geprüft worden ist. Wir haben unser Gewächs mit fast allen angegebenen Reaktionen chemischer, histochemischer und physiologischer Methodik untersucht, die für die Geschwülste des chromaffinen Systems in Frage kommen¹.

Das Gewächs hatte bereits bei der Sektion eine braune Farbe, die sich aber nach kurzem Aufenthalt in der Fixierungsflüssigkeit (*Jores I*) vertiefte. Auch die Fixierungsflüssigkeit selber nahm eine dunkelbraune Farbe an.

In dieser Flüssigkeit wurde die sog. *Vulpiansche Reaktion* angestellt: ein kleiner Tropfen Eisenchlorid erzeugte bereits eine tiefgrüne Farbe; Zusatz von Alkali ergab einen rotbraunen Niederschlag. Diese Reaktion war noch nach dreimaligem Wechsel der Fixierungsflüssigkeit stark positiv und wurde noch nach 2 Monaten ausgelöst.

Damit war die Anwesenheit von Brenzkatechinen bewiesen, die Gegenwart von Adrenalin oder deren Abkömmlingen wahrscheinlich.

Außerdem wurde die Fixierungsflüssigkeit noch mit wenigen Tropfen Lugolscher Lösung versetzt und zur Entfernung des überschüssigen Jodes mit Äther durchgeschüttelt. Der als charakteristisch beschriebene rosa Farbumschlag konnte nicht festgestellt werden.

Die Commessatische Reaktion, Hinzufügen von 2% Sublimat zur Fixierungsflüssigkeit, fiel negativ aus: der zu erwartende rosa Farbumschlag blieb aus.

Mit dem positiven Ausfall der *Vulpianschen Reaktion* war die Zugehörigkeit des Gewächses zu den Geschwülsten des chromaffinen Systems gesichert, daran konnte auch der negative Ausfall der letzten beiden Reaktionen nichts ändern. Es bedurfte nunmehr der genauen histo-

¹ Vgl. dazu Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie, Bd. 8, S. 992.

chemischen Untersuchung, um zu erfahren, ob und innerhalb welcher Grenzen unser Gewächs die im Schrifttum als mehr oder weniger typisch angegebenen Reaktionen der chromaffinen Geschwülste gab.

Bei der Darstellung der angewandten Färbemethoden werden die Reaktionen in folgender Reihenfolge aufgeführt werden: Reaktionen des Zellkernes und Zelleibes der Parenchymzellen, Pigmente und Scheiben.

Im ungefärbten Schnitt erscheinen die Kerne, Zelleiber und rote Blutzellen leicht gelblich. Das Pigment in Eigenfarbe von hellem bis dunklerem Braun. Die Scheiben nicht recht durchsichtig, von der Farbe des Zelleibes.

Chromierung ohne Gegenfärbung (Kaliumbichromatlösung mit Formalin nach Wiesel 10 Tage nach der Sektion am formolfixierten Material, Paraffineinbettung): Bindegewebe und Gefäßwände farblos, Kerne und Zelleiber leicht gelblich gefärbt. Die Pigmente erscheinen dunkler als bei HE-Färbung, rote Blutzellen heller als die Zelleiber. Die Scheiben dagegen etwas dunkler, diese nicht durchsichtig. *Der Unterschied zum nicht chromierten Schnitt ist recht gering*. Er erscheint zwar dunkler, aber in Anbetracht der verschiedenen Schnittdicke ist die Beurteilung der Farbabstönungen schwer.

Chromierung mit Gegenfärbung (polychromes Methylenblau): Kerne blau, Zelleib graugrünlich, Pigmente dunkelbraun, der Ton deutlich dunkler. Erythrocyten fast farblos, die Scheiben kaum aufzufinden. Die den Scheiben gleichzustellenden diffusen Zelleinschlüsse treten gar nicht hervor.

Eisenchloridfärbung (am frischen Gefrierschnitt): Die Färbung wurde in sehr verschiedenen Verdünnungen angestellt. Kerne und Zelleiber färben sich in schmutzig-grünem Ton, Pigmente erscheinen nicht verändert. Farbe der Scheiben unterscheidet sich nicht von der des Zelleibes. Diese Wiederholung der Vulpianschen Reaktion ergibt eine Grünfärbung des Gewebes in seiner Gesamtheit, nicht nur einzelner Teile der Geschwulst oder von Teilen der Zellen.

Jodreaktion (am frischen Gefrierschnitt): Auch hierbei eine diffuse braune Färbung des ganzen Schnittes ohne hervortretende Differenzierung.

Sublimatreaktion (am frischen Gefrierschnitt): Schnitt blieb vollständig unverändert.

Kresylechtviolett: Färbung ohne besondere Merkmale, auch nicht an den Scheiben oder den diffusen Zelleinschlüssen.

Versilberung (nach Kutschera, Paraffineinbettung): Kerne braun, Zelleib im allgemeinen gelb, in fast diffuser Weise wie von einem schwarzen Staub bedeckt. In einzelnen Abschnitten des Präparates liegen Zellen, in denen dieser Silberstaub den ganzen Zelleib sehr viel dichter erfüllt. Die auf diese Weise imprägnierten Zellen lassen die Zellgrenzen mit ihren Fortsätzen deutlich erkennen. Die Gruppierung dieser Zellen an einzelnen Abschnitten des Präparates sehr auffallend, aber ohne erkennbare Beziehung zu den Scheiben. Pigment dunkelbraun und zum Teil schwarz imprägniert. Rote Blutkörperchen hellbraun, Scheiben dunkelbraun, mit dieser Färbung besonders deutlich von Erythrocyten unterscheidbar (Abb. 1).

Fuchsinfärbung: Die Scheiben nach Behandlung der Schnitte mit Karbol-fuchsin leuchtend rot, viel stärker als die roten Blutkörperchen.

Scharlachrotfärbung: Das auf diese Weise nachgewiesene Neutralfett findet sich nur in kleinen Tropfen in einer kleinen Gruppe von Zellen, füllt alsdann den ganzen Zelleib aus. Scheiben nicht rot gefärbt, wie überhaupt das Fett von untergeordneter Bedeutung für den histologischen Aufbau des Gewächses ist.

Eisenreaktion (Berlinerblau): In den Parenchymzellen negativ, Pigmente nicht eisenhaltig.

Bleiche durch Peroxyd und Natronlauge an den Pigmenten gelingt nicht.

Die Chromierbarkeit des Gewächses war also so gut wie negativ. Sie wurde allerdings erst am 10. Tage nach der Sektion am bereits formalinfixierten Material vorgenommen. Wir werden in der Besprechung unserer Ergebnisse darauf zurückkommen, deutliche färberische Unterschiede ergab die Versilberung bezüglich der Scheiben und der diffusen Zelleinschlüsse. Ähnliche Unterschiede ergab auch die Färbung mit Karbolfuchsin. Als ein vielleicht verwertbares Ergebnis ist die feingranuläre Silberimprägnation der Zellen zu buchen, worauf wir weiter unten eingehen werden.

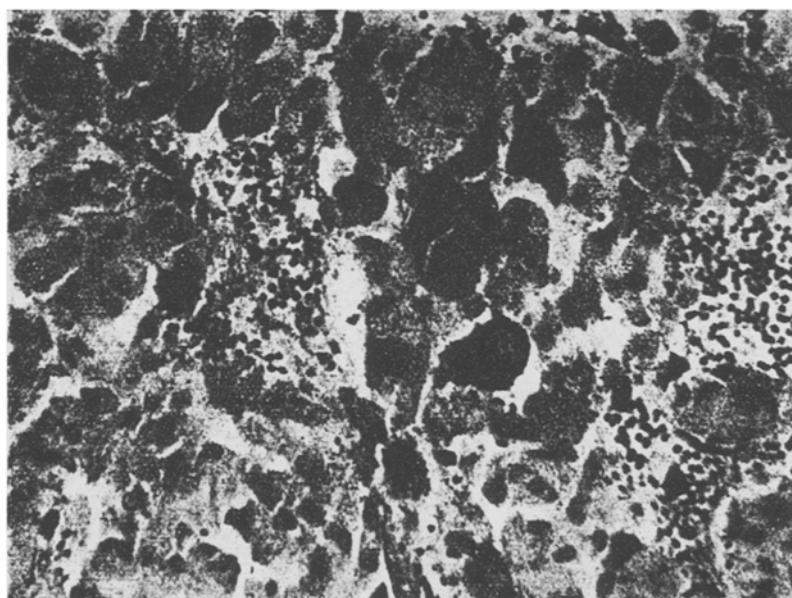


Abb. 1. *Phäochromocytom* (Färbung nach Kutschera, starke Vergrößerung). Feingranuläre Silberimprägnation der Parenchymzellen.

Nach den bisherigen Untersuchungen hatte die positive Vulpiansche Reaktion allein die Anwesenheit von Adrenalin im Gewächs wahrscheinlich gemacht. Die histochemischen Methoden können nicht als Adrenalin-nachweis betrachtet werden, ihre Bedeutung als Lokalisationsmöglichkeit der Absonderung wird weiter unten gewürdigt werden. Die Beweis-führung für die Gegenwart von Adrenalin konnte nur durch einen positi-ven Ausfall der physiologischen Reaktion geschlossen werden.

10 Tage nach der Leicheneröffnung wurde der am frischen Material leider ver-säumte Nachweis des Adrenals durch biologische Methodik unternommen. Herr Prof. Dr. Haffner hat dankenswerterweise im pharmakologischen Institut das Formaldehyd entfernt und mit Extrakten des Gewächses und der Fixierungsflüssig-keit am Froschherzen und Froschauge in der typischen Versuchsanordnung die

Gegenwart von Adrenalin festgestellt. Prof. Haffner schließt aus dem Ausfall seiner Versuche in Verbindung mit der positiven Vulpianschen Reaktion auf einen erheblichen Gehalt an Adrenalin.

Damit war zum erstenmal bei einem Gewächse eines Paraganglions, also außerhalb der Nebenniere der Nachweis von Adrenalin durch den positiven Ausfall der Vulpianschen Reaktion *und* der physiologischen Reaktion gebracht, während Handschin sich mit dem physiologischen Nachweis allein begnügt hatte, was unseres Erachtens nicht angängig ist, da nur die Verbindung beider Reaktionen einen zuverlässigen Schluß erlaubt.

Zusammenfassung. An erster Stelle haben wir eine braune Geschwulst an der Aortengabel beschrieben von der Größe einer Niere, die gut gegen das umgebende Gewebe abgegrenzt war. Sie erwies sich histologisch als ein reifes Gewächs des chromaffinen Systems, das den bisher beschriebenen vollständig gleicht und für die neuerdings der Name Phäochromocytom vorgeschlagen ist. Ausweislich der Vulpianschen Reaktion und der physiologischen Untersuchungen enthielt es große Mengen von Adrenalin. Die spät vorgenommene Chromierung war so gut wie negativ. Klinische Angaben fehlen zu dem Fall, da es sich um einen Nebenbefund bei einer Unfallssektion gehandelt hat, autoptisch ergab sich kein Anhalt für eine Rückwirkung des Gewächses auf den Organismus.

b) Ein Phäochromoblastom am Grenzstrang.

Gewächs am Grenzstrang des Sympathicus. Er stand im Gegensatz zu den bisher veröffentlichten Nebenbefunden im Vordergrund des gesamten Krankheitsbildes, war während des Lebens noch als Geschwulst erkannt worden und hat in dem uns zugänglichen Schrifttum seinesgleichen noch nicht.

35jährige Frau, außer Bleichsucht mit 15 Jahren niemals krank; $1\frac{1}{2}$ Jahre vor ihrem Tode mit hohem Fieber, Husten und Seitenstechen erkrankt, mußte 5 Wochen lang das Bett hüten. Seit dieser Zeit an Schweißen leidend.

14 Monate vor ihrem Ende, nach vorne und hinten ausstrahlende Schmerzen in der Herzgegend, Herzklopfen, Atemnot, Kopfschmerzen im Hinterkopf; Haarverlust, Verstopfung, Gewichtsabnahme, Mattigkeit, Zittern, Schweiße. Zuweilen krampfartige Schmerzen im Bauche; einige Zeit in der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen genau beobachtet, der wir diese Angaben verdanken. Blutdruck 125/75 mm Hg, also an der oberen Grenze der Norm. Objektiv nur eine Cystitis. Allgemeinbefinden besserte sich in der Klinik, so daß sie bald entlassen werden konnte. Ihre Beschwerden hatten einen stark funktionellen Eindruck hinterlassen.

11 Monate vor dem Tode Erschwerung des Ganges, gürtelförmige Schmerzen am Rippenbogen. Allmähliche Verschlimerung. $\frac{1}{2}$ Jahr vor ihrem Tode am Sterbebette ihrer Mutter zum erstenmal Zusammenbruch, Bewegungsunfähigkeit der Beine. Neben der Verstopfung Beschwerden beim Wasserlassen und Schwindelanfälle, selbst im Bett. Sehr bald Krankenhausbehandlung, 4 Monate vor ihrem Tode Wiederaufnahme in die Medizinische Klinik Tübingen.

Untersuchungsbefund: Vollständige Querschnittsläsion in Höhe des 9.—10. Dorsalsegmentes infolge einer Geschwulst in entsprechender Höhe, die sich im Röntgenbilde als scharfer hühnereigroßer Schatten neben der Brustwirbelsäule

abholb (Abb. 2). Im Harn stets nur Spuren von Eiweiß, weiße und rote Blutzellen, später Colibacillen, kein Zucker. Dagegen *Blutdruck stark erhöht*, betrug bei zahlreichen Prüfungen mindestens 160/98, höchstens 222/132, im allgemeinen 200/125 mm Hg.

Nach erfolgloser Röntgenbestrahlung Versuch, das Gewächs operativ zu entfernen; die Frau starb kurz, nachdem durch Laminektomie ein kleiner Teil aus dem Wirbelkanal entfernt worden war.

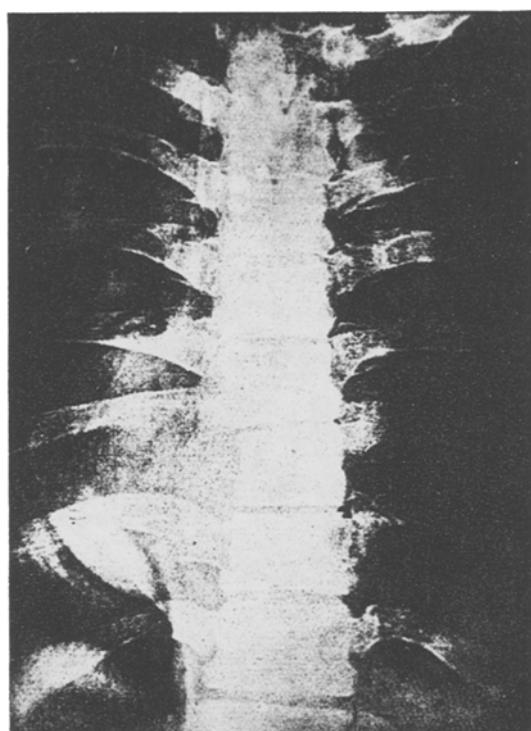


Abb. 2. *Phäochromoblastom* am Grenzstrang (Röntgenbild der Medizinischen Klinik). Tumorschatten neben dem 8. Wirbelkörper. Zerstörung des Querfortsatzes und Annagung des Körpers. Ansicht von hinten.

Weder die Natur des Gewächses, noch die Blutdrucksteigerung war während des Lebens geklärt worden, von dieser war sicher, daß sie sich im Laufe des letzten Jahres entwickelt hatte.

Sektion (S. 189/30, Dr. Nordmann). Geschwulst hinter der linken Pleura in Höhe der 7. und 8. Rippe an der Wirbelsäule (Abb. 3). Mit einem festeren Bestandteil die Pleura in Hühnereigröße vorwölbend, hier von glatter Oberfläche. Grenzstrang des Sympathicus zog unter leichter Verdrängung nach innen am Gewächs vorbei. Dieses nach der Wirbelsäule zu unregelmäßig gestaltet, sich mit markig braunroten Massen zwischen 7. und 8. Rippe nach dem 8. Wirbelkörper zu erstreckend, die Gefäßnervenfurche der 8. Rippe vollständig ausfüllend und mit seinen Massen den linken Querfortsatz des 8. Wirbels und den gesamten 8. und unteren Teil des 7. Wirbelkörpers ersetzend. Außerdem lagen beträchtliche Massen

des Gewächses im Wirbelkanal selbst, aber ohne je die Dura zu durchsetzen, erstreckten sich vom 7.—9. Wirbel und hatten das Rückenmark stark zusammengedrückt. Der 8. Wirbelkörper war kaum merklich verschmälert.

Konsistenz des Gewächses ist mittelderdig, in den Wirbelknochen weich. Schnittfläche gleichmäßig braungelb bis braunrot, gegen seine Mitte zu Blutungen.

Übrige Organe: Abgesehen von der Zusammenpressung des Rückenmarkes, die hier vernachlässigt werden darf, nur das Herz etwas verdickt (rechts 5 mm, links 12 mm, Körperlänge 167 cm, Gewicht 50,0 kg). Aorta und die übrigen Arterien zartwandig und innen glatt. Nieren von entsprechender Größe.

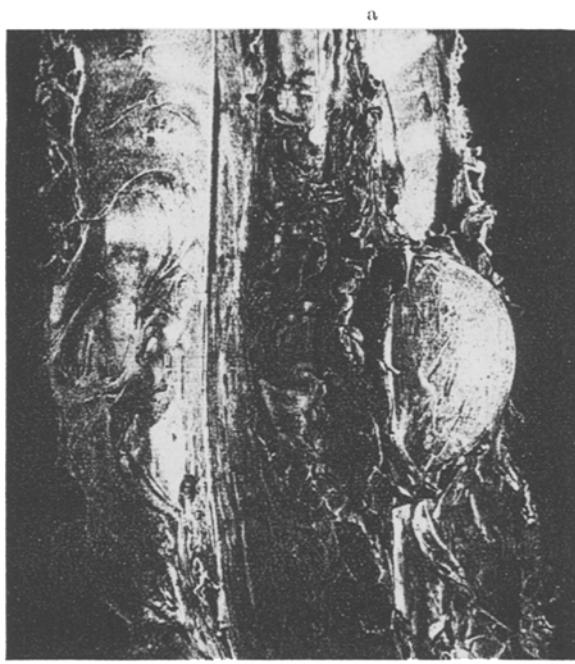


Abb. 3. *Phäochromoblastom* am Grenzstrang (Situsbild der Sektion). Kugeliger Tumor in Höhe der 8. Rippe. Darüber hinwegziehender Grenzstrang (a).

Histologischer Befund. Gewächs von außen nicht durch eine Kapsel abgeschlossen, strahlt vielmehr diffus in die Nachbarorgane aus. Sein bindegewebiges Gerüst außerordentlich zart, in breiteren Bezirken zell- und faserarm und aufgelockert. Die schmalen Stromaanteile bestehen nur aus Gefäßen und einigen begleitenden Fasern. Auf diese Weise ist ein feinmaschiges Gerüst gebildet, in das die Parenchymzellen eingelagert sind. Gefäße enthalten reichlich Blutzellen. Größere Mengen von roten Blutzellen außerhalb der Gefäße in Gestalt kompakter Blutungen, zum Teil die Blutkörperchen ausgelängt. Anordnung der Parenchymzellen erfolgt in gewisser Regelmäßigkeit. Sie umstehen an vielen Stellen in ganz ausgesprochener Weise in Büscheln und Kränzen eine Capillare oder kleine Vene, sitzen mit zugespitztem Zelleib der Gefäßwand auf, Zelleib nach außen wie ein Kelch verbreitert. Trotz dichter Anlagerung kein eigentlicher epithelialer Verband. Durch gegenüberstehende Kränze entstehen Lumina von vollständig unregelmäßiger Gestalt, die aber mit

Drüsenformation nur entfernte Ähnlichkeit besitzen, schon weil die Zellkerne an der Außenseite der Kränze gelegen sind. Kränze entstehen naturgemäß nur bei senkrecht getroffenen Gefäßen, Büschel bei schiefer Schnittlage. Sind die Capillaren in der Längsrichtung getroffen, so bilden sie die Achse eines Zellschlauches, der im Schnitt wie ein Farnblatt aussieht (Abb. 4 und 5). Durch weniger regelmäßigen Bau sind die Kränze an manchen Stellen verwischt. Dann liegen die Zellen in lockerer regeloser Verteilung in den bindegewebigen Maschen, indem sie lang ausgestreckte Ausläufer zeigen.

Die Zellformen recht verschieden. Die Mehrzahl rechteckig mit basophilem feinstgranulierten Zelleib. Im Vergleich mit dem obenbeschriebenen Phäochromocytom bedeutend kleiner. Die kleinsten unter ihnen entsprechen etwa der Größe

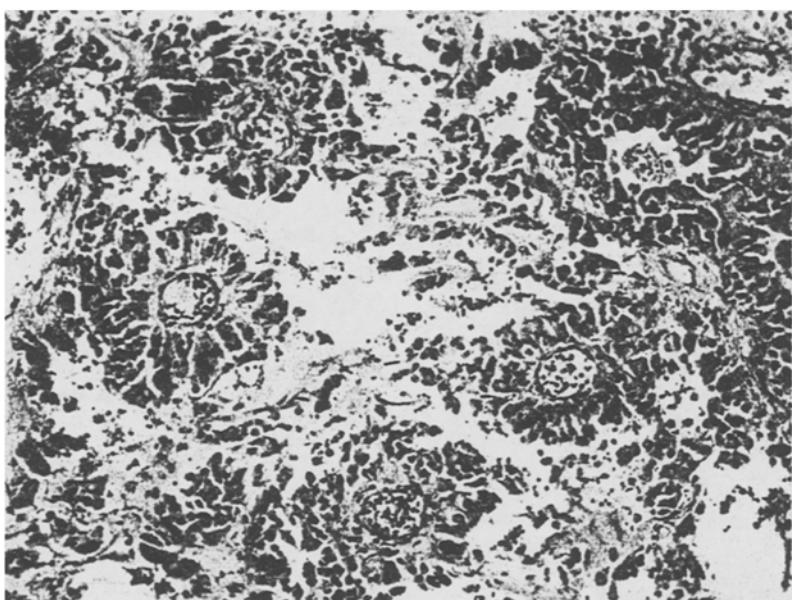


Abb. 4. *Phäochromoblastom* am Grenzstrang (Färbung HE-Azur II).
Schwache Vergrößerung. Kranzförmige Anordnung der Parenchymzellen.

einer Plasmazelle, die größten erreichen die Höhe von Darmepithelien. Kerne sind meist rund, andere eiförmig, Kerngerüst sehr dicht, teilweise fast undurchdringlich. Kernmembran kräftig.

Neben diesen die Hauptmasse des Gewächses ausmachenden Zellen kommen Riesenzellen vor, entweder mit mehreren Kernen oder mit einem einzelnen verklumpten bizarren Kerne. Es kommen auch eine Reihe Kernteilungsfiguren vor.

Pigmente nur sehr spärlich auffindbar in Gestalt feiner brauner Schollen, aber außerhalb der Zellen frei im Bindegewebe.

Scheiben, wie sie allen Phäochromocytomen eigentlich zu sein scheinen, nur ganz vereinzelt. Färben sich mit Eosin rötlichbraun, etwas dunkler als die Erythrocyten. Diffuse Zelleinschlüsse nicht mit Sicherheit festgestellt.

Lymphzelleneinlagerungen fehlen so gut wie ganz. Haufen lymphocytenähnlicher Zellen, die man für Sympathogonien halten könnte, nicht vorhanden.

Histologisch stimmt also diese Geschwulst mit den Phäochromocytomen in ihrer Gliederung in ein feines Stroma und ein Parenchym überein, abgesehen von der etwas größeren Unregelmäßigkeit. Es kommen sogar, wenn auch sehr selten, Scheiben vor. Das Vorhandensein mehrkerniger Riesenzellen ist beiden Gewächsen gemeinsam. Die übereinstimmenden Merkmale berechtigen also auch diese Geschwulst von dem chromaffinen System abzuleiten, worauf in erster Linie sein Sitz hinweist.

Ehe wir aber die Stelle unseres Tumors in der Reihe der chromaffinen Geschwülste aus den Verschiedenheiten von den Phäochromocytomen begründen, bedarf es noch der Darlegung der übrigen Reaktionen, die wir bei ihm durchgeführt haben.

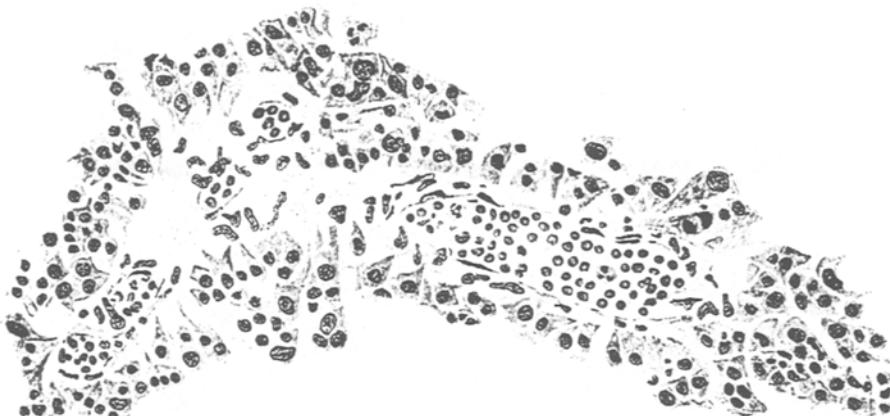


Abb. 5. *Phäochromoblastom* am Grenzstrang (starke Vergrößerung). Anordnung der Parenchymzellen um die Gefäßwände bei quer- und längsgetroffenen Capillaren oder Venen.

Das Gewächs hatte bei der Sektion eine braune Farbe, die sich nach kurzem Aufenthalt in der Fixierungsflüssigkeit (*Jores I*) vertiefte und dieser mitteilte.

Die *Vulpiansche Reaktion* mit Eisenchlorid war vom 2. Tage ab für eine Reihe von Tagen schwach, aber deutlich positiv. Auf die Reaktion mit Jod und Sublimat wurde verzichtet. Der positive Ausfall der Vulpianschen Reaktion verriet also wiederum einen gewissen Gehalt an Adrenalin.

Die histochemische Untersuchung, die wir in derselben Weise wie bei dem ersten Gewächs durchführten, hatte folgendes Ergebnis.

Chromierung ohne Gegenfärbung (Paraffineinbettung): 20 Stunden nach dem Tode am frischen Material, Gewächs leicht gelblich getönt. Chromreaktion war nicht feststellbar.

Chromierung mit Gegenfärbung (polychromes Methylenblau): Kerne blau, Zellen gleichmäßig hellgrün, keine Chromreaktion.

Eisenchlorid: Am frischen Gefrierschnitt führt nicht zu einer auch noch so geringen Färbung.

Jod: Lugolsche Lösung färbte wie gewöhnlich, diffus gelblich, ohne besondere Differenzierung von Zellabschnitten.

Kresylechtviolett: Kerne blau, Zelleib leicht grünlich.

Versilberung (nach Ogata). Nur an sehr vereinzelten Zellen des Parenchyms aber doch sehr deutlich eine feingranuläre Imprägnation mit Silber in entsprechender Weise wie bei dem Phäochromocytom beschrieben und abgebildet. Diese Imprägnation darf mit um so größerer Sicherheit auf etwas Besonderes der Parenchymzellen bezogen werden, da das übrige Gewebe frei von Niederschlägen ist mit Ausnahme einiger freier Blutpigmente.

Bielschowsky-Färbung, die nach Maßgabe der Gefäßnerven als geglückt zu erkennen war, zeigte außer den Stämmchen der Gefäßnerven keinerlei Faserzüge, die an nervöse Teile erinnerten, wie sie Herzheim für das Neuroblastom beschrieben hat.

Berlinerblaureaktion: Die in dem histologischen Befund beschriebenen Pigmente im Stroma blau. Die Parenchymzellen jedoch negativ.

Wiederum haben wir den Beweis für die Gegenwart des Adrenalin durch den *biologischen Versuch* vervollständigt. Stücke der frisch der Leiche entnommenen Geschwulst wurden Herrn Prof. Dr. Haffner in das pharmakologische Institut geschickt. Er erhielt mit Gewebsextrakt am Froschauge und Froschherzen einen positiven Ausschlag. Er schätzte den Gehalt des Adrenalin auf 1/100 mg pro g Gewächs. Die Versuche wurden etwa 24 Stunden nach dem Tode ausgeführt.

Wir selbst haben gleich nach der Entnahme des Gewächses einen Extrakt hergestellt und einem Kaninchen (2000 g) $\frac{1}{2}$ bzw. 1 ccm davon in Blutadern eingespritzt. Der Blutdruck in der Carotis stieg steil von 100 auf 160 an, verharrte dort $\frac{1}{2}$ Minute um langsam im Verlauf von 3–4 Minuten zur Norm zurückzukehren. Dieser Versuch wurde erst 48 Stunden nach dem Tode ausgeführt.

In Verbindung mit der positiven Vulpianschen Reaktion war der Gehalt des Gewächses an Adrenalin erwiesen. Es handelt sich zwar um kleine Mengen, geringerer Mengen als im Nebennierenmark zu finden sind. Die Gesamtmenge dürfte jedoch in Anbetracht der Größe des Geschwulstes den Gesamtgehalt der Nebennieren mindestens nahe kommen.

Trotz der mangelnden Chromierbarkeit, aber durch den positiven Ausfall der Vulpianschen Reaktion in der Fixierungsflüssigkeit und den gelungenen Nachweis von Adrenalin im Geschwulstextrakt, ist die Zugehörigkeit zum chromaffinen System gesichert, die übereinstimmenden Merkmale mit dem Phäochromocytom sind damit vermehrt und erklärt. Aus dem histologischen Befund ergeben sich 4 Punkte, die das Gewächs von den Phäochromocytomen grundsätzlich unterscheiden; das zerstörende Wachstum, die kleineren Zelltypen, die kranzförmige Anordnung der Parenchymzellen um Gefäße und die Abwesenheit von Pigment in den Parenchymzellen. Der Schluß ist berechtigt, daß die vorliegende Geschwulst eine größere gewebliche Unreife besaß.

In der normalen Entwicklung von der Sympathogonie zum Phäochromocytom steht inmitten der Phäochromoblast. Die Geschwulstlehre kennt bisher einwandfreie Fälle von Sympathogoniomen, d. h. vollständig unreifen zerstörenden Geschwülsten des Säuglings und Kleinkindes mit uncharakteristischen runden Zellen in Rosettenanordnung, die eigentlich nur aus ihrem Sitz diagnostiziert werden können. Die Geschwulstlehre kennt ferner die Phäochromocytome als reife wohl charakterisierte Neubildungen. Solche, die in ihrer geweblichen Reife eine Zwischenstufe einnehmen, sind, um mit Miller zu sprechen, noch

„theoretische Konstruktionen“. Unseres Erachtens verdient unser Gewächs aus den obengenannten Merkmalen mangelnder Reife den Namen *Phäochromoblastom*.

Die von uns hier beschriebenen „Kränze“ sollen nicht den Rosettenstrukturen der Sympathogoniome gleichgestellt werden. Für diese gilt bekanntlich als kennzeichnend, daß die Rosetten nicht um Gefäße angeordnet sind, sondern um Zentren, die aus einer nicht leicht bestimmmbaren fädigen Masse bestehen.

Unter den Gewächsen an der Aortengabel und am Grenzstrang steht der histologische Befund unseres Gewächses allein. Etwas ähnliches scheinen *Alezais* und *Imbert* vor sich gehabt zu haben bei dem von ihnen beschriebenen Steißbeigewächs. Da von ihnen weder die Chromaffinität noch ein Gehalt an Adrenalin nachgewiesen worden ist, ist die Herkunft aus einem Paraganglion nicht sicher. Sie beschreiben die Parenchymzellen als protoplasmaarm mit inniger Beziehung zum „Blut“, indem sie sich „en rosaces“ um kleine bluterfüllte Hohlräume herumlegen. Auch sonst scheint die Zahl und die Form der Riesenzellen mit unserer Geschwulst übereinzustimmen. Aber sie war leicht ausschälbar und von einer bindegewebigen Membran umgeben, also nicht zerstörend.

Zerstörendes Wachstum und Metastasenbildung bei Phäochromocytomen der Nebennieren sind nach *Dietrich-Sieg mund* nicht bekannt. Wenn Gewächse dieser Lokalisation bösartig waren, werden sie im Schrifttum als Sympathogoniome oder früher als Neuroblastome bezeichnet. Wir haben die histologischen Beschreibungen dieser Gewächse durchgearbeitet, um zu erfahren, ob sich unter diesen Geschwülsten etwa welche befanden, die dem unserigen ähnelten und deshalb im Sinne des Phäochromoblastoms für differenzierter gehalten werden konnten als das Sympathogoniom. Zu diesem Studium waren wir besonders ermutigt durch die Einsichtnahme in ein histologisches Präparat aus der Sammlung von Prof. *Dietrich*, das er uns gütigst überlassen hatte. Der Schnitt entstammte einer Lebermetastase einer Nebennierenmarkgeschwulst eines Kindes (Sekt. 48/28 Köln-Lindenburg), das außerdem in den Überzügen des Herzens und der Lungen, und in den Rippen und Schädelknochen Tochtergeschwülste gesetzt hatte. Das histologische Aussehen dieser Geschwulst entsprach ziemlich genau unserem Phäochromoblastom, insbesondere fand sich auch die kranzförmige Anlagerung der Parenchymzellen um die Gefäße wieder. Die Zellen waren eher noch ärmer an Protoplasma und frei von Pigmenten. Er entspricht also mit seinem zerstörenden Wachstum und seinem histologischen Befund dem unsrigen. Über spezifische Reaktionen, die ihn mit Sicherheit in die Reihe der chromaffinen Geschwülste zu setzen erlauben würde, ist nichts bekannt, eine physiologische Prüfung ist jedenfalls nicht angestellt und die Chromreaktion hat ja auch bei unseren Fall versagt.

Aus dem Schrifttum kommt für diesen Zusammenhang zum Beispiel

der Fall von *Bouchet*, *Barbier* und *Dechaume* in Frage. Hier bestand bei einer 56jährigen Frau ein doppelseitiges Nebennierengewächs mit vorwiegend Gehirnmetastasen, das teilweise chromierbar war. Die Verfasser selber sind sich wegen einiger Zellformen im Gewächs nicht ganz sicher, ob es vom Mark oder von der Rinde der Nebenniere ausgegangen war. Ihre Beschreibung, der leider keine Abbildung beigelegt ist, erinnert aber sehr an die Struktur eines Phäochromocytoms oder besser Phäochromoblastoms.

Ein zweiter Fall ist von *Bonnamour*, *Doubrout* und *Montegue* mitgeteilt, den wir leider nicht im Original erhalten konnten und nach dem Referat im Zentralblatt für Pathologie anführen müssen. Es ist demnach eine sichere Nebennierenmarkgeschwulst gewesen, bemerkenswerterweise auch mit Tochterknoten auf der Pleura wie in dem oben angegebenen Kölner Fall. Allerdings wichen der Bau der Metastasen erheblich vom Bau des Ursprungsgewächses ab.

Nach diesen Erfahrungen besteht die Möglichkeit, daß in Zukunft auch von den bösartigen Nebennierengewächsen, die meist noch als Neuroblastome bezeichnet werden, sich eine Reihe von Geschwülsten abgliedern lassen, die nach unserer Definition als Phäochromoblastome zu bezeichnen wären.

Zusammenfassung. An zweiter Stelle haben wir ein braunes Gewächs am Grenzstrang von der Größe einer Mannsfaust beschrieben, das zerstörend in die Wirbelsäule eingebrochen war. Es erwies sich nach seinem Sitz, seinem histologischen Aufbau aus kleinen Zelltypen, der Kranzanordnung und Pigmentmangel der Parenchymzellen als ein mangelhaft ausgereiftes Phäochromoblastom. Es war zwar nicht chromierbar, enthielt aber ausweislich der Vulpianschen Reaktion und des positiven Ausfalls der physiologischen Untersuchungen Adrenalin. Es hatte ausgesprochene Rückwirkungen auf den Körper vor allem Blutdrucksteigerung, die bei der Besprechung der Klinik der Paragangliome ausführlich gewürdigt werden sollen.

II. Die pathologische Anatomie und Physiologie der Paragangliome.

Die nunmehr beschriebenen 6 Fälle haben wir in einer Tabelle zusammengefaßt. Es sind 4 Gewächse an der Aortengabel und 2 am Grenzstrang des Sympathicus. Sie betreffen 4 Männer und 2 Frauen im Alter von 32—54 Jahren (s. Tab. 1).

Alle 6 Geschwülste haben braune Eigenfarbe und liegen an Orten präformierter Phäochromkörperchen oder Paraganglien und verdienen den weitgreifenden Namen der Paragangliome.

5 Geschwülste (1—5) sind bis auf kleine nur mikroskopisch nachweisbare Stellen gut gegen die Umgebung abgegrenzt und dementsprechend operativ (1) oder autoptisch (2—5) gut ausschälbar gewesen. Ihre Größe schwankt zwischen der eines Hühnereies und einer Niere. Ihre Träger

Tabelle 1.

| Nr. | Autor, Jahr | Träger, Todesursache | Sitz, Größe | Histologie Histochemie | Adrenalin- nachweis | Klinische Erscheinungen |
|-----|---|--|------------------------------|--|--------------------------|--|
| 1 | <i>Stangl</i> 1902 | 32jähriger Mann | Aortengabel, Apfelgröße | Phäochromocytom, chromierbar | 0 | Keine Beschwerden $\frac{1}{4}$ Jahr Gewächs be- merkt. Blutdruck nach Operation normal |
| 2 | <i>Hausmann</i> und <i>Getzowa</i> 1922 | 54jähriger Mann, Grippe- pneumonie | Aortengabel, Hühnerei | Desgl. | 0 | 4 Jahre Symptome. Blutdruck? (Herz- muskelhyperplasie, Nierenvergrößerung). Harte Herztonen, Lun- genblutung, Schweiße. Zittern, Verstopfung |
| 3 | <i>Miller</i> 1924 | 39jährige Frau, Peritonitis | Grenzstrang, 2 Kastanien | Desgl., chromierbar? | 0 | 0 |
| 4 | <i>Handschin</i> 1928 | 45jähriger Mann, Magenkrebs | Aortengabel, 3,5 : 2 cm | Phäochromocytom, nicht chromierbar | Adrenalin + | Blutdruck 140 mm Hg (Keine Herzmuskel- hyperplasie) |
| 5 | <i>Lebküchner</i> 1930 | 53jähriger Mann, Schädelbruch | Aortengabel, 9 : 5 : 4 cm | Phäochromocytom, chromierbar? | Vulpian + Adrenalin + | Keine Sklerose Keine Herzmuskel- hyperplasie |
| 6 | <i>Nordmann</i> und <i>Lebküchner</i> 1930 | 35jährige Frau, Querschnitts- läsion | Grenzstrang, Mannsfaust | Phäochromoblastom, nicht chromierbar | Vulpian + Adrenalin + | $\frac{1}{2}$ Jahre Anzeichen. Blutdruck 200 mm Hg. Herzklopfen, Atemnot, Schweiße, Zittern, Verstopfung, Gewichts- abnahme, Mattigkeit, Haarausfall |

haben entweder die Operation gut überstanden (1) oder die Geschwulst wurde bei ihnen als Nebenbefund entdeckt, nachdem sie an anderen Erkrankungen zugrunde gegangen waren. Diese Gewächse haben nach Wort und Bild der Veröffentlichungen denselben histologischen Aufbau. Sie sind in ihrer Art gleichmäßig aufgebaut, bilden große Zellkomplexe ohne Mitosen, die durch ein spärliches, meist nur aus Gefäßen bestehendes Gerüst gefeldert werden. Sie haben Venen mit säulenförmig gestalteter Muskulatur (3 u. 5) wie die Venen des Nebennierenmarks, sie zeigen die Scheiben, die auch im Nebennierenmark vorkommen (*Dietrich-Siegmund*), ein Teil ihrer Zellen ist pigmentiert.

Der gleichmäßige mikroskopische Aufbau, der Mangel an Mitosen und infiltrierendem Wachstum und der Pigmentgehalt der Zellen kennzeichnet sie als reife Geschwülste der Paraganglien, für die der Name Phäochromocytom geprägt ist, entsprechend der Bezeichnung Phäochromocyt für die ausgereifte Zelle der Paraganglien.

Der Name verlangt allerdings, daß die Zellen der Geschwulst chromierbar sind. Das ist auch für 2 dieser Geschwülste (1 u. 2) zu bejahen. Der 3. und 5. (also Fall *Miller* und Fall *Lebküchner*) sind nicht chromierbar

gewesen, wobei zugegeben werden muß, daß in diesen beiden Fällen die vorangegangene Formolfixierung die Darstellung der Chromreaktion vielleicht vereitelt hat. Jedoch ist dieser Einwand, wie auch *Miller* glaubt, nicht ganz stichhaltig. Das zeigt der 4. Fall (*Handschin*) der nicht chromierbar war, obwohl das Material 3 Stunden nach dem Tode in Müller-Formol eingelegt wurde. Solche Fälle sind auch aus dem Schrifttum der Nebennierenmarksgeschwülste berichtet, so der Fall von *Wichels* und *Biebl*, wo die Chromierung 6 Stunden nach dem Tode negativ verlief. Erschwert wird die Beurteilung der Chromreaktion durch die braune Eigenfarbe der Geschwülste, die sich auch ohne Chromzusatz in der Fixierungsflüssigkeit verdunkelte. Das war aus der Betrachtung ungefärbter nicht chromierter Schnitte ersichtlich, die *Miller*, *Handschin* und wir vorgenommen haben. Wir stimmen *Miller* zu, daß für die Bräunung des Gewächses außer einer gelblichen Färbung des Zelleibes kein weiterer Grund aus dem histologischen Schnitte herausgelesen werden kann. Auf jeden Fall aber geht die Chromierbarkeit der Geschwulst *nicht* parallel mit ihrem nachweisbaren Adrenalingehalt. Dafür ist ein schlagender Beweis der 4. Fall (*Handschin*), der sich bereits um die Feststellung des Adrenalins im Tumor bemüht hat. *Hausmann* und *Getzowa* haben den Adrenallinnachweis mittelbar durch die klinischen Erscheinungen geführt, darauf gehen wir bei der Besprechung der Klinik der Paragangliome ein. Wir haben die Gegenwart von Adrenalin durch die Vulpiansche Reaktion und den physiologischen Versuch geführt. Beide Reaktionen fielen deutlich positiv zu einer Zeit aus, in der die Chromierung des Gewächses nicht (mehr ?) möglich war. Der Nachweis des Adrenalins ist also neben dem Sitz und der Histologie ein weit sicherer Weg, Neubildungen als zum chromaffinen System gehörig zu kennzeichnen. Das wird noch deutlicher bei unserem 2. Fall (s. unten).

Die histochemischen Untersuchungen sind nur von uns in diesem Ausmaß ausgeführt worden. Wir haben die Methoden von der Untersuchung des Nebennierenmarks und seiner Gewächse entliehen. Sie zielen in der Hauptsache darauf ab, das anatomische Substrat der Adrenalinbildung festzustellen. Das ist nicht gelungen. Die größte Bedeutung kommt in diesem Zusammenhang der Eisenchloridreaktion am frischen Schnitt zu. Sie färbte aber diffus grün. Daher können wir auch die Scheiben und diffusen Zelleinschlüsse nicht als Adrenalin betrachten. Sie färbten sich übrigens jeweils mit dunklerem Tone wie die roten Blutkörperchen, rot mit Eosin und Karbolfuchsin, braun mit amoniakalischer Silberlösung. Ihre Natur ist damit nicht klarer, so charakteristisch sie auch für unsere Gewächse sein mögen. Ihrer Auffassung als Zellsekret steht nichts im Wege, aber ein Adrenalingehalt der Tropfen ist nicht bewiesen. Viel eher kämen die feingranulären Silberimprägnationen durch die *Kutscherasche* und *Ogatasche* Methode wegen ihrer diffusen, stellenweise besonders dichten Anordnung als Adrenalin in Frage. Auch

die dichtere Imprägnation der verschiedenen Zellgruppen ist anders lokalisiert als die Scheiben und die diffusen Zelleinschlüsse. Der Ausfall der Eisenchloridreaktion und der Versilberung könnte natürlich von einer nachträglichen allgemeinen Diffusion des Adrenalins herrühren.

Die pathologische Anatomie der Phäochromocytome der Paraganglien ist somit einheitlich. Es sind gut abgegrenzte Geschwülste an Stellen vorgebildeter Phäochromkörperchen von gleichmäßigem, charakteristischen geweblichen Aufbau. Ihre Zugehörigkeit zum chromaffinen System kann durch Chromierung oder den Adrenalin-nachweis bewiesen werden, die offenbar nicht parallel gehen. Die endgültige Lokalisation des Adrenalins in diesen Gewächsen durch histochemische Methoden steht noch aus, sie erscheint durch die Silberreaktion einer Lösung am nächsten gebracht (vgl. Abb. 1).

Der von uns mitgeteilte 2. Fall (Nr. 6 der Tab.) nimmt eine Sonderstellung ein und muß daher auch besonders besprochen werden. Gemeinsam mit den besprochenen Phäochromocytomen hat er die Lokalisation an Stellen vorgebildeter Phäochromkörperchen, in diesem Falle am Grenzstrang als wie Fall 3 (*Miller*). Auch hatte die Geschwulst eine braune Eigenfarbe. Histologisch erwies sie sich in vielen Zügen den Phäochromocytomen so ähnlich, daß es möglich war, sie schon deshalb dem chromaffinen System einzuordnen. Sie ist nämlich septiert durch ein sehr zartes, oft nur aus Gefäßen bestehendes, bindegewebiges Gerüst. In den Maschen dieses Gerüstes liegen Zellen mit feinstgranuliertem Protoplasma und ähnlichem Kerne wie in dem oben beschriebenen Phäochromocytom (Nr. 5 der Tab.). Nur überwiegt bei dieser Geschwulst die Zahl der Riesenzellen. Diese sind auch nicht alle mehrkernig, sondern überwiegend nur mit einem plumpen Kerne versehen. Andererseits sind die Scheiben selten.

Das Gewächs unterscheidet sich aber grundsätzlich von den Phäochromocytomen durch sein zerstörendes Wachstum, die Geschwulst ist nämlich entlang der 8. Rippe zerstörend in die Wirbelsäule und den Wirbelkanal eingebrochen. Das beweist der klinische Verlauf, nachdem zuerst gewisse Allgemeinerscheinungen auftraten, dann erst gürtelförmige Schmerzen und zuletzt die Zeichen der vollendeten Querschnittsläsion. Er ist daher weder operativ gut ausschälbar gewesen, noch war er ein Nebenbefund bei der Sektion, vielmehr hat er von Anbeginn das Krankheitsbild beherrscht und beendet. Damit erklärt sich das Auftreten von Kernteilungsbildern im Schnitt.

Andere histologische Unterschiede sind die sehr viel kleinere Gestalt der Parenchymzellen verglichen mit den großen Zellen der reifen Phäochromocytome, ihr dunklerer Kern und ihre ausgesprochene Anordnung in Kränzen. Außerdem sind die Zellen frei von Pigment.

Auf Grund der sich durch diese Unterschiede zeigenden geweblichen Unreife haben wir dieses Gewächs als Phäochromoblastom bezeichnet und verweisen zur Vermeidung weiterer Wiederholungen auf unsere oben

gegebene ausführliche Begründung. Es bleibt abzuwarten, ob diese Bezeichnung richtig angewandt worden ist, da es die erste veröffentlichte Geschwulst dieser Art zu sein scheint.

Auch für ein Phäochromoblastom wäre die Chromierbarkeit der beste Beweis, es dem chromaffinen System einzugliedern. Unser Gewächs hat sich aber nicht mit Chrom verfärbt, d. h. seine an sich braune Eigenfarbe irgendwie vertieft. Dagegen konnte der Adrenalin-nachweis sowohl 24 wie 48 Stunden nach dem Tode noch einwandfrei geführt werden. Wir können daher nur wiederholen, daß der Adrenalin-nachweis im Gewächs für seine Zugehörigkeit zum chromaffinen System zuverlässiger ist als die Chromierbarkeit.

Es gibt also dem chromaffinen System angehörige Gewächse, auf die die hypothetisch geforderten Eigenschaften des Phäochromoblastoms passen.

III. Die Klinik der Paragangliome.

In diesem Abschnitte werden auch pathologisch-anatomische Befunde an den übrigen Organen behandelt werden, die geeignet sind die klinischen Befunde zu belegen. Für die Betrachtung der Klinik der Paragangliome scheiden mangels klinischer Angaben die Fälle 3 (*Miller*) und 5 (*Lebküchner*) aus. Von dem letzten kann nur soviel erwähnt werden, daß der Organbefund des Körpers nicht den geringsten Hinweis gestattet hat, daß dem Gewächs eigentümliche Erscheinungen bestanden haben. Das kann sich naturgemäß nur auf solche beziehen, die anatomische Befunde hinterlassen können, also z. B. hoher Blutdruck.

Die klinischen Erscheinungen sind einzuteilen in uncharakteristische Gewächssymptome und solche die auf das Vorhandensein eines adrenalin-haltigen Tumors bezogen werden dürfen. Uncharakteristisch ist das Krankheitsbild des Falles *Stangl* (Nr. 1 der Tab.). Es bestand lediglich in dem Vorhandensein eines tastbaren Gewächses in der Tiefe des Bauches. Auch nach Entfernung der Geschwulst und Feststellung ihrer Art, hat sich kein Hinweis mehr auf ihre Rückwirkung auf den Organismus gezeigt. Uncharakteristisch sind auch diejenigen Anzeichen unseres 2. Falles (Nr. 6 der Tab.), die sich aus dem Sitz des Gewächses in der Nervenfurche der 8. Rippe, dem 8. Wirbelkörper und dem Wirbelkanal erklären: gürtelförmige Schmerzen und die Zeichen der Querschnittsläsion des Rückenmarkes.

Bezeichnende Krankheitszeichen bieten nur der Fall *Hausmann* und *Getzowa* (Nr. 2 der Tab.) und unser 2. Fall (Nr. 6 der Tab.) von denen vorweggenommen werden soll, daß sie fast vollkommen übereinstimmen. Der Fall *Hausmann* stand 4 Jahre, unser Fall $1\frac{1}{2}$ Jahre unter ärztlicher Beobachtung. Jenes war ein reifes Phäochromocytom, dieses ein Phäochromoblastom. *Blutdruckerhöhung* ist im Falle *Hausmann* und *Getzowa* nicht gemessen aber sehr wahrscheinlich gemacht durch eine autoptisch erwiesene Herzmuskelhyperplasie, durch klinisch beobachtete

klappende Herztöne, und gelegentliche Lungenblutung. In unserem Fall hat noch 14 Monate vor dem Tode der Blutdruck an der oberen Grenze der Norm gelegen, 125 mm Hg, 4 Monate vor dem Tode bis zuletzt ist er erhöht gefunden, im Durchschnitt 200 mm Hg. Andere hiermit in Verbindung zu bringende Erscheinungen haben schon $1\frac{1}{2}$ Jahre vor dem Tode bestanden: Herzschlag, Atemnot und Kopfschmerzen. Autopsisch hat eine geringe Herzmuskelhyperplasie bestanden, die in Einklang steht mit dem kurzen Bestand des Hochdruckes. Wegen der Blutdruckerhöhung hat eine sehr genaue klinische Untersuchung stattgefunden, ohne Anhalt für ein Nierenleiden oder andere Ursache. Auch histologisch erwiesen sich die Nieren als normal. Eine Blutdruckerhöhung auf 140 mm Hg findet sich in den klinischen Angaben bei *Handschin* (Nr. 4 der Tab.) und zwar am Aufnahmetag in die chirurgische Klinik. Das ist immerhin für einen 45jährigen Mann jenseits der oberen Grenze der Norm, erst recht für den Träger eines Magenkrebsses. Jedoch soll dies nur der Vollständigkeit halber gesagt werden.

Schweiße: In beiden Fällen werden starke Schweiße angegeben, so daß in beiden Fällen die Differentialdiagnose Tuberkulose eine große Rolle spielte, besonders in unserem Fall nach dem Auftreten der Querschnittsläsion.

Zittern war in beiden Fällen festzustellen, *Hausmann* erwähnt geistige Unruhe, die auch bei unserem Fall vorhanden war.

Verstopfung wird bei *Hausmann* und *Getzowa* erwähnt und war auch bei unserem Fall eine frühzeitige Erscheinung.

Neben diesen übereinstimmend angegebenen Erscheinungen wäre noch eine Reihe solcher zu erwähnen, die nicht in beiden Fällen beobachtet sind. Bei *Hausmann* und *Getzowa* einmalige Glykosurie am Aufnahmetage (*Fehling* schwach positiv), der Patient kam damals mit einer tödlichen Grippepneumonie in Behandlung, und eine Verschiebung im Blutbild in der Agone. Bei uns Gewichtsabnahme, Mattigkeit und Haarausfall.

Das Besondere unseres Falles liegt vor allem darin, daß die Kranke 14 Monate vor dem Ende sorgfältig durchuntersucht worden war zu einer Zeit als das Gewächs selbst noch keine Erscheinungen gemacht hatte. Damals hatte der Blutdruck noch an der oberen Grenze der Norm gelegen, alle anderen Erscheinungen waren schon voll ausgebildet. Erst später war dann auch der Hochdruck offenbar geworden. Zu dieser Zeit waren schon Verdrängungerscheinungen seitens der Geschwulst festzustellen, die aber den Hochdruck nicht erklären konnten.

Der Vergleich des Falles *Hausmann* und *Getzowa* und des unsrigen lehrt, daß auch ein Paragangliom außerhalb der Nebennieren einen typischen Symptomkomplex auslösen kann, der zu einer Haupteigenschaft dieser Gewächse, ihrem Adrenalingehalt in Beziehung steht. Der Symptomkomplex besteht in Blutdrucksteigerung, Schweißen,

Zittern und Verstopfung. Die sonst angegebenen Erscheinungen scheinen nicht ganz so beständig zu sein, wenn es überhaupt erlaubt ist, aus 2 Fällen Schlüsse zu ziehen. Es sind aber im ganzen nur 6 Fälle, von denen 4 klinisch gar nicht haben beobachtet werden können. Das Fehlen eines Hinweises auf den Bestand von Hypertonie, also Herzmuskelhyperplasie oder auch Sklerose wie das in Fällen Jugendlicher bei Nebennierengewächsen eindeutig beobachtet wurde, ist nicht maßgebend, da beides einen längeren Bestand der Hypertonie voraussetzt.

Über den Mechanismus dieser Hypertonie darf aus rein anatomischen und klinischen Beobachtungen heraus nichts ausgesagt werden, wir verweisen in diesem Zusammenhang unter anderem nur auf die Arbeiten von C. Heymans über den fraglichen Zusammenhang von Adrenalinabsonderung und Hypertonie.

Es dürfte nach dem Gesagten möglich sein, die Diagnose Paragangliom während des Lebens zu stellen. Wenn irgendwo an der Lenden-aorta eine Geschwulst tastbar wird, oder wenn sich an der Brustwirbelsäule eine solche durch Röntgenuntersuchung oder aus klinischen Ausfallserscheinungen erkennen lässt und eine Hypertonie besteht, die sonst keine andere Erklärung hat, verbunden mit starken Schweißen, Zittern und Verstopfung, dann dürfte es erlaubt sein, die Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf Paragangliom zu stellen.

Zusammenfassung,

Bei der Untersuchung von je einem Paragangliom an der Aortengabel und Sympathicusgrenzstrang ergab sich:

1. Daß für die Einreihung dieser Gewächse unter die Phäochromocytome der physiologische und chemische Nachweis von Adrenalin wertvoller ist als mikrochemische Reaktionen.
2. Daß es echte Phäochromoblastome gibt, die auch zerstörend wachsen können.
3. Daß für diese Gewächse (außer den durch die Örtlichkeit und Größe bedingten Erscheinungen) allgemeine Erscheinungen, wie Blutdrucksteigerung, Schweiße, Zittern und Verstopfung kennzeichnend sind und unter Umständen daraus die Diagnose schon während des Lebens gestellt werden kann.

Schrifttum.

Bonnamour, Doubroux u. Montiegue: Ann. d'Anat. path. 4, H. 2 (1927). — Bouchet, Barbier u. Dechaume: Lyon méd. 123 II, 220 (1924). — Dietrich-Siegmond: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 8, dort auch Schrifttum. — Handschin: Zieglers Beiträge 79 (1928). — Hausmann u. Getzowa: Schweiz. med. Wschr. 1922, Nr 36. — Heymans, C.: C. r. Soc. Biol. Paris, 1928, 199, 1236, 1239 u. 1229, — Lebküchner, E.: Inaug.-Diss. Tübingen, 1930. — Miller: Zbl. Path. 35 (1924). — Stangl: Verh. dtsch. path. Ges. 1902. — Wichels u. Biebl: Münch. med. Wschr. 1928, 656.