

(Aus dem Pathologischen Institut Düsseldorf [Direktor: Prof. Dr. P. Huebschmann].)

Zur Morphologie der Neuroblastome des Nebennierenmarkes¹.

Von

Julia Rinscheid.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 25. Mai 1936.)

Im Pathologischen Institut in Düsseldorf wurden in den letzten Jahren 4 Fälle von bösartigen Tumoren des Nebennierenmarkes bei Kindern beobachtet, die zu einem eingehenden Studium der Histologie dieser Geschwülste Anlaß gaben. Obwohl auch in den letzten Jahren, abgesehen von der Darstellung im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie durch *Dietrich* und *Siegmund*, in der Literatur über eine Reihe derartiger Geschwülste berichtet wurde (*Berblinger*, *Herweg* 1917, *Barnewitz* 1922, *Esser* 1925, *Capaldi*, *Matzdorff* 1927, *Bülbring*, *Blumensaat* 1928, *Mittelbach* und *Szekely* 1935), konnte doch das zuerst von *Herzheimer* durch Silberimprägnation nachgewiesene Vorkommen von Nervenfibrillen in diesen Geschwülsten mit *Sicherheit* offenbar nur mehr in dem von *Bülbring* mitgeteilten Falle bestätigt werden. Da es *Bülbring* darüber hinaus möglich war, charakteristische Korbzellbildungen in einem Neuroblastom aufzufinden, mußte das hiesige Material einer eingehenden speziellen Untersuchung unterzogen werden. Diese führte zu neuen Befunden, die eine Mitteilung notwendig erscheinen lassen.

Die Auffassung der bösartigen Tumoren der Marksubstanz der Nebennieren hat im Laufe der Zeit eine weitgehende Wandlung durchgemacht. Die ursprüngliche Deutung der Tumoren als Rundzellensarkome oder als Lymphosarkome wurde, seit *Ribbert* und *Küster* 1905 die Geschwülste vom Sympathicus ableiteten, endgültig fallen gelassen. *Ribbert* und *Küster* faßten die faserige Zwischensubstanz in den Geschwülsten als Gliafasern auf und bezeichneten demgemäß die Geschwülste als Gliome. Erst *Wright* (1910) zeigte, daß diese Geschwülste der Nebennierenmarksubstanz in die Gruppe der Neuroblastome einzuordnen seien.

Pick und *Bielschowsky* (1911), sowie *Landau* (1912) grenzten unter den Neuromen der Nebennierenmarksubstanz ausgereifte (Ganglioneurome) und unausgereifte Formen (Neuroblastome) voneinander ab. Die endgültige Klassifizierung der Geschwülste wurde aber erst möglich,

¹ Arbeit auf Anregung von Dozent Dr. *Randerath*.

nachdem es *Herzheimer* (1914) gelungen war, in einem unausgereiften Tumor der Nebennierenmarksubstanz durch Silberimprägnation zu beweisen, daß die von *Ribbert* und *Küster* für Glia gehaltene faserige Zwischensubstanz aus Nervenfasern besteht. Damit war der letzte Beweis für die Herkunft der Geschwülste aus der Sympathicusanlage der Nebennierenmarksubstanz geliefert und die Stellung der Geschwülste im System endgültig fixiert.

Endlich zeigte *Robertson* (1915), daß es zwischen den ausgereiften Tumoren der Marksubstanz der Nebenniere, den Ganglioneuromen, und den unausgereiften Tumoren, den Neuroblastomen, Übergänge gibt, die man in einer besonderen Gruppe als Ganglioneuroblastome zusammenfassen kann. Diese Ganglioneuroblastome haben eine Bearbeitung durch *von Fischer* erfahren.

Somit lassen sich die nicht chromaffinen Tumoren, die der Sympathicusanlage der Nebennierenmarksubstanz entstammen, nach dem Stande unserer Kenntnisse und den in der Literatur mitgeteilten Angaben und nach den vorhandenen Einteilungsvorschlägen wie folgt klassifizieren:

I. *Die Neuroblastome:*

a) Das Sympathogonion, b) das Sympathoblastom.

II. *Die Ganglioneuroblastome:*

1. *Ausreifende Formen:*

a) Das Ganglioneuroma immaturum, b) das Ganglioneuroma imperfectum.

2. *Teilweise ausreifende Formen:*

a) Das Neuroblastoma gangliocellulare, b) das wuchernde Ganglioneurom.

III. *Das Ganglioneuroma simplex.*

Fassen wir kurz die charakteristischen Kennzeichen für die einzelnen in dieser Aufstellung enthaltenen Geschwulstarten, so wie sie sich in der neueren Literatur darstellen, zusammen, so läßt sich folgendes feststellen:

ad I. a) Das *Sympathogonion* besteht aus kleinen, lymphocytenähnlichen Zellen mit dunklem, chromatinreichem Kern und sehr schmalem Protoplasmasaum, den Sympathogonien, zwischen denen vereinzelt etwas größere Zellen mit hellem, teils bläschenförmigem Kern und breiterem oder auch ganz schmalem Protoplasmasaum, Zellen, die somit den Sympathoblasten entsprechen, vorhanden sein können. Zwischen den Zellen finden sich Fasern, die sich in manchen Fällen durch die Silberimprägnation als Nervenfasern erweisen lassen. Die Fasern können sich zu Knäueln verdichten, um die sich die Zellen rosettenförmig gruppieren. In anderen Fällen lassen sich Fasern mit der Silberimprägnationsmethode nicht darstellen.

ad I. b) Im *Sympathoblastom* hat sich das zahlenmäßige Verhältnis der beiden Zellformen umgekehrt. Der etwas höher differenzierte

Sympathoblast überwiegt. Sympathogonien sind spärlich vorhanden oder fehlen ganz. Der Faserreichtum nimmt in manchen derartigen Geschwülsten zu, die Fasern können zu kleinen Bündeln zusammengelagert sein. Auch die rosettenförmige Anordnung der Zellen ist in einem Teil der Fälle deutlicher zu erkennen.

Es können also — entsprechend der verschiedenen histologischen Struktur der Sympathogonien und der Sympathoblasten in der normalen Entwicklung der Marksubstanz der Nebenniere — Geschwülste aus den gänzlich unreifen embryonalen sympathischen Mutterzellen der Nebennierenmarksubstanz und solche aus ihren etwas höheren Ausreifungsgraden voneinander abgegrenzt werden, zwischen denen selbstverständlich Übergänge vorhanden sein müssen und auch tatsächlich vorkommen.

ad II. 1. a) Einem Entwicklungsstadium zwischen Sympathoblast und ausgereifter sympathischer Ganglienzelle entspricht unter den Tumoren das *Ganglioneuroma immaturum*, eine Geschwulst, in der die weitere Ausdifferenzierung der Sympathoblasten begonnen hat. Dementsprechend finden sich in diesen Tumoren in den meisten Fällen neben den unreifen Zellformen mehr oder weniger zahlreiche Ganglienzellen. Dabei soll das Fehlen von Pigment in diesen Ganglienzellen ein Zeichen für ihre mangelnde Reife sein. Auch die Entwicklung der Nervenfasern ist weiter fortgeschritten.

ad II. 1. b) Das *Ganglioneuroma imperfectum* unterscheidet sich histologisch vom Ganglioneuroma simplex nur dadurch, daß man neben einer überwiegenden Mehrzahl von ausgereiften, pigmenthaltigen Ganglienzellen kleine Haufen von Sympathicusbildungszellen findet.

Neben diesen beiden gutartigen Geschwülsten, unterscheidet *von Fischer*, der die Einteilung der unter II. zusammengefaßten Ganglioneuroblastome vorgeschlagen hat, in dieser Gruppe noch zwei bösartige Tumoren.

ad II. 2. a) Das *Neuroblastoma gangliocellulare* soll so zustande kommen, daß im Stadium der Ausdifferenzierung von Sympathoblasten zu reifen Ganglienzellen, also in Tumoren, die dem Ganglioneuroma immaturum zuzurechnen wären, die Bildungszellen, anstatt sich weiter auszudifferenzieren, bösartig zu wuchern beginnen. Daneben können sich auch die weiter entwickelten Zellformen an der Wucherung beteiligen. Histologisch findet man neben Haufen von Sympathogonien und Sympathoblasten mehr oder weniger zahlreiche typische und atypische Ganglienzellen, die aber nie Pigment enthalten.

ad II. 2. b) Das *wuchernde Ganglioneurom* soll aus dem Ganglioneuroma imperfectum so entstehen, daß die liegengebliebenen Bildungszellen sekundär zu wuchern beginnen und zunächst den ursprünglichen Tumor infiltrierend durchwachsen (*v. Fischer*).

ad III. Die völlig ausgereiften Tumoren dieser Reihe, die *Ganglioneurome*, bieten keine Schwierigkeiten und bedürfen keiner besonderen Besprechung.

Bei unseren Beobachtungen handelt es sich ausnahmslos um Geschwülste, die in die Gruppe der unausgereiften Tumoren der Nebennierenmarksubstanz, der *Neuroblastome*, einzuordnen sind. Im folgenden werden uns demnach nur noch die Geschwülste dieser Gruppe, die Sympathoniome und die Sympathoblastome, beschäftigen, während die von *Fischer* aufgeteilte Gruppe der Ganglioneuroblastome ebenso wie die Ganglioneurome unberücksichtigt bleiben.

Nachdem es *Herxheimer* gelungen war, in einem Neuroblastom sichere Nervenfasern mit charakteristischen runden oder spindelförmigen Verdickungen in ihrem Verlauf oder an den Enden nachzuweisen, konnte nach den Mitteilungen im deutschsprachigen Schrifttum nur mehr *Bülbring* durch Silberimprägnation in einem Neuroblastom der Nebenniere Nervenfasern zur Darstellung bringen. Über die schon von *Herxheimer* erhobenen Befunde hinaus konnte *Bülbring* durch den erstmaligen Nachweis charakteristischer „Korbzellen“ in der von ihr beschriebenen Geschwulst eine weitere Stütze für die Natur der Faserbildungen als Nervenfasern geben.

Eine wesentliche, bisher nicht gelöste Frage ist die nach dem Zusammenhang zwischen Nervenfasern und Geschwulstzellen. *Herxheimer*, der diese Frage schon anschnitt, konnte Zusammenhänge zwischen den Geschwulstzellen und den Nervenfasern nicht finden, nimmt aber trotzdem an, daß die Nervenfibrillen von primären Neuroblasten ihren Ursprung nehmen müssen. Unsere Fälle geben auch zu dieser Frage einen wichtigen Beitrag.

Eigene Beobachtungen.

Fall 1. Krankheitsverlauf: 2½ Jahre alter Knabe, der 2 Monate vor dem Tode mit heftigen Leibschmerzen und Erbrechen erkrankte. Im linken Oberbauch stellte man einen faustgroßen Tumor fest, der als Nierensarkom gedeutet wurde. Bei dem Versuch der operativen Entfernung des Tumors starb das Kind.

Sektionsbefund, S. 807/33, Obd. Randerath (gekürzt):

In der Gegend der *linken Nebenniere* findet sich eine weißliche, tumorartige Gewebsmasse von ziemlich fester Konsistenz, die in der Mitte einen gelben Streifen von erhaltenem Nebennierenrindengewebe aufweist.

Die *rechte Nebenniere* zeigt keine Veränderungen. Die Rinde ist leuchtend gelb, das Mark scharf begrenzt, grauweiß.

An Stelle der *linken Niere* findet sich eine unmittelbar mit dem Geschwulstgewebe der linken Nebenniere in Zusammenhang stehende, fast faustgroße, ganz weiche, weißliche oder hämorrhagisch verfärbte Geschwulst, in der Nierengewebe nicht mehr zu erkennen ist. Zum Teil ist das Geschwulstgewebe operativ entfernt. In den Geschwulstmassen dieser Gegend finden sich zahlreiche Gefäßunterbindungen.

Die *rechte Niere* ist frei von Geschwulstgewebe.

(Die beiden Nebennieren, Nieren, die Ureteren, die Beckenorgane sowie die großen Gefäße mit den Lymphknoten wurden im Zusammenhang der Leiche entnommen.)

Die *Leber* ist 480 g schwer, Kapsel glatt, Konsistenz fest, Farbe auffällig blaßgelbrot. Unter der Kapsel und auf der Schnittfläche finden sich mehrere erbsen- bis gut kirschgroße, grauweiße oder vollkommen hämorrhagische, scharf begrenzte Geschwulstknoten. Gallenblase und Gallenwege zeigen keine Veränderungen.

Die *Lymphknoten* an der Leberpforte, am Pankreas, sowie die gesamten retroperitonealen paraaortalen Lymphknoten sind ausnahmslos stark vergrößert, untereinander verbacken und in eine weiße, ziemlich weiche, fischfleischähnliche Geschwulstmasse umgewandelt. Zum Teil sind diese Geschwulstmassen hämorrhagisch zerfallen.

Ebensolches Geschwulstgewebe zeigen einige Lymphknoten in der Brusthöhle.

Eine fast kirschgroße, zum Teil hämorrhagische Metastase findet sich in einem Supraclavicularlymphknoten links.

Schädel, Rippen, Sternum, Wirbelkörper und rechter Oberschenkel sind makroskopisch frei von Geschwulstgewebe.

Die übrigen Organe zeigen keine hier interessierenden Befunde.

Anatomische Diagnose. Zustand nach partieller Nephrektomie links und teilweiser Entfernung eines großen Tumors der linken Nierengegend. Neuroblastom der linken Nebenniere mit ausgedehnten Metastasen in der linken Niere, in den gesamten intra- und retroperitonealen Lymphknoten, in einigen thorakalen und einem supraclavicularen Lymphknoten links. Neuroblastometastasen in der Leber. Schwere allgemeine Anämie. Geringe katarrhalische Bronchitis mit umschriebenen atelektatischen Herden in beiden Lungenunterlappen. Feintropfige diffuse Leberverfettung. Geringe Verfettung der *Kupfferschen* Sternzellen der Leber. Feintropfige diffuse Verfettung der Herzmuskelfasern.

Mikroskopische Untersuchung der Geschwulst der linken Nebenniere und der Geschwulstmetastasen.

Bei der Beschreibung der histologischen Präparate erübrigt sich eine Trennung des Primärtumors von den Metastasen, da in allen Präparaten der gleiche Aufbau zu erkennen ist. Bei *Häm.-v. Gieson- oder Häm.-Eosinfärbungen* besteht die zellreiche Geschwulst zum Teil aus kleinen, etwas ovalen, lymphocytenähnlichen Zellen mit stark gefärbtem, chromatinreichem Kern. Etwas reichlicher finden sich größere Zellen mit aufgehelltem Kern und breiterem Protoplasmasaum. Zahlenmäßig sind demnach etwas mehr Sympathoblasten als Sympathogonien in der Geschwulst vorhanden. Hier und da finden sich typische Rosetten. An manchen Stellen zeigt die Geschwulst eine alveoläre Struktur. Bei der *Silberimprägnation* finden sich in allen Schnitten zwischen den Geschwulstzellen spärlich ganz feine, intensiv schwarz gefärbte, teilweise gestreckt, teilweise wellenförmig verlaufende Fasern mit unregelmäßigen spindeiligen Verdickungen in ihrem Verlauf und an den Enden. Ihre Anordnung ist unregelmäßig, netzartig; auch dadurch sind sie leicht von Bindegewebsfasern zu unterscheiden.

Die Fixierung der Geschwulstzellen in chromsauren Salzen fällt, ebenso wie die *Weigertsche* Markscheidenfärbung, negativ aus.

Um die *Beziehungen der gefundenen Nervenfasern zu den Geschwulstzellen* einem genaueren Studium unterziehen zu können, wurden eine



Abb. 1. S. 807/33, 2½ Jahre, ♂. Sympathoblastom. Korbgeflecht (a) um eine Geschwulstzelle Silberimprägnation nach *Bielschowsky*. Mikrophotogramm.

Reihe von *Bielschowsky*-Präparaten mit Eosin nachgefärbt. Dabei traten die in den einfachen Silberimprägnationen fast unsichtbaren Protoplasmaanteile sehr deutlich hervor. In solchen Präparaten gelang es — ebenso wie in den einfachen *Bielschowsky*-Präparaten, aber deutlicher als in diesen — leicht, außerordentlich charakteristische „Korbzellen“ (Abb. 1) zur Darstellung zu bringen. Die Geschwulstzellen selbst zeigten feine Ausläufer, die die Eosinfärbung aufwiesen. In einigen Zellen fanden sich zarte, intensiv schwarz imprägnierte Fasern, die im Protoplasma der Geschwulstzellen ihren Ursprung nahmen und ohne Frage als Nervenfasern gedeutet werden mußten. Den Ursprung einer derartigen Nervenfasers aus dem Protoplasma zeigt die Abb. 2.

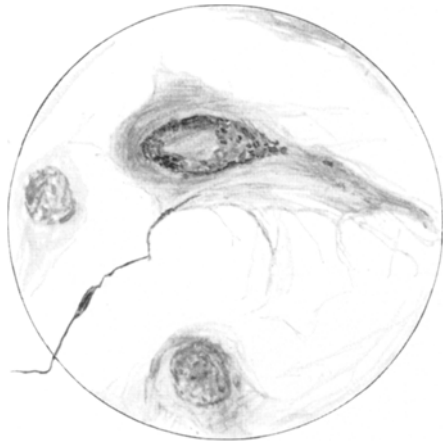


Abb. 2. S. 807/33, 2½ Jahre, ♂. Sympathoblastom. Ursprung einer Nervenfasers aus dem Protoplasma eines Sympathoblasten. Silberimprägnation nach *Bielschowsky* mit anschließender Haem.-Eosinfärbung.

Es läßt sich in den von uns untersuchten Präparaten bestätigen, daß die *Korbgeflechte* keine Nervenfaserendigungen darstellen, sondern daß sie hier, ebenso wie in normalhistologischen Präparaten (*Stöhr jun.*), in den Verlauf von Nervenfasern eingeschaltet sind. In der Abb. 1 ist deutlich zu sehen, wie die Nervenfaser zur Zelle hinzieht, sie umknäuelnd und wieder verläßt.

Vom normalhistologischen Standpunkt aus kommt den sehr vielgestaltigen Faserkörben keine besondere Bedeutung zu (*Stöhr*), vielmehr sind die Bildungen, wie schon *van Gehuchten* (1892) und *Huber* (1900) angenommen hatten, als zufällige Verdickungen des Fasergewirres zu betrachten.

Die Bedeutung des Nachweises von Korbzellen in Neuroblastomen (*Bülbring*, unsere Beobachtung) liegt in erster Linie darin, daß damit eine weitere Sicherung des Beweises dafür gefunden ist, daß die Neuroblastome sich von der Sympathicusanlage ableiten. Darüber hinaus möchten wir glauben, daß dem Vorhandensein mehr oder weniger reichlicher Korbzellen auch in der Richtung eine gewisse Bedeutung zuerkannt werden muß, daß wir in der beschriebenen, zweifellos sehr bösartigen Geschwulst einen gewissen Grad einer Reifung des Geschwulstmateriales annehmen dürfen.

Epikrise zu Fall 1.

Bei einem 2½ Jahre alten männlichen Kinde wurde bei der Obduktion ein Neuroblastom der linken Nebenniere mit ausgedehnten Metastasen in anderen Organen gefunden. Die histologische Untersuchung ergab, daß zwar ein großer Teil der Geschwulstzellen dem Typus der Sympathogonien entsprach, daß aber die Mehrzahl der Tumorzellen als Sympathoblasten aufgefaßt werden mußte. Darüber hinaus war es möglich, einen gewissen Grad der Ausreifung der bösartigen Geschwulst aus der Nachweisbarkeit von Nervenfasern, wie sie bisher nur von *Herxheimer* und von *Bülbring* in je einer Beobachtung gefunden wurden, zu erkennen. Es gelang ferner, charakteristische sog. „Korbgeflechte“ von Nervenfasern um Geschwulstzellen herum aufzufinden und damit das Vorkommen dieser bisher nur von *Bülbring* in ihrem Falle gesehenen Fasergeflechte in Neuroblastomen zu bestätigen.

Endlich konnte in diesem Falle zum ersten Male der unmittelbare Ursprung von silberimprägnierbaren Nervenfasern aus den Geschwulstzellen dadurch nachgewiesen werden, daß Präparate nach *Bielschowskyscher* Imprägnation einer Eosinfärbung zur Darstellung des Protoplasmas der Geschwulstzellen unterzogen wurden.

Fall 2 und 3. Die beiden Beobachtungen 2 und 3 zeigen eine so große Übereinstimmung des histologischen Befundes, daß nur der kurze Bericht über den Krankheitsverlauf und den makroskopischen Sektionsbefund für die beiden Fälle getrennt werden muß. Der histologische Befund kann zusammengefaßt werden.

Fall 2. Krankheitsverlauf: Der 5 $\frac{1}{4}$ Jahre alte Knabe erkrankte 1 Jahr vor dem Tode zunächst mit unbestimmten Beschwerden. Sehr bald traten Schmerzen auf, die vom Rücken in die unteren Extremitäten ausstrahlten und das Stehen unmöglich machten. Allmählich stellten sich Störungen der Stuhl- und Harnentleerung ein. 3 Monate nach Beginn der Krankheit zeigte sich an der Stirn eine umschriebene Vorwölbung, sowie Knotenbildungen am Hinterhaupt.

Bei der Aufnahme in die Klinik bestand eine starke Auftreibung des Bauches mit deutlicher Venenzeichnung. In der Gegend der Leber und der Milz waren zahlreiche Knoten tastbar. Im Röntgenbild fanden sich umschriebene Aufhellungen im knöchernen Schädel und in den meisten Extremitätenknochen. Das bei der Einlieferung in die Klinik bewußtlose Kind starb, ohne das Bewußtsein wiedererlangt zu haben.

Sektionsbefund, S. 523/32, Obd. *Randerath* (gekürzt): (Die Sektion mußte von einem kleinen Bauchschnitte aus vorgenommen werden; die Eröffnung der Schädelhöhle sowie die Untersuchung des Skeletsystemes konnte nicht durchgeführt werden.)

Bauchhöhle. Der Situs der Bauchhöhle läßt sich von dem kleinen Bauchschnitt aus nicht überblicken.

Milz. 42 g schwer, Konsistenz fest, Kapsel glatt. Die Zeichnung ist auf der roten Schnittfläche deutlich zu erkennen.

Magen und Darm zeigen keine Veränderungen. Das *Mesenterium* ist wenig fettreich, die Lymphknoten des Mesenteriums sind nicht vergrößert, auf der Schnittfläche graurötlich gefärbt.

Die *Bauchspeicheldrüse* ist in allen Abschnitten auffallend stark verdickt, von derber, fester Konsistenz. Auf der Schnittfläche zeigt sie überall eine gleichmäßige grauweiße, fischfleischähnliche Beschaffenheit mit mehreren umschriebenen gelben Nekrosen von über Bohnengröße. Die normale drüsige Struktur des Pankreas ist nirgendwo mehr zu erkennen.

Die *Leber* zeigt in der Kapsel, besonders an der Konvexität, mehrere bis über einpfennigstückgroße, flache, aus einem weißlichen, strukturlosen, geschwulstartigen Gewebe bestehende Verdickungen, die nur ganz oberflächlich auf das Leberparenchym übergreifen. Lebergewicht 450 g. Konsistenz fest. Die Läppchenzeichnung der sonst unveränderten Schnittfläche ist nicht deutlich zu erkennen. Gallenblase und Gallenwege sind unverändert.

Die *rechte Nebenniere* ist entsprechend groß, die Rinde ist leuchtend gelb und scharf gegen das grauweiße Mark abgesetzt.

Dagegen läßt die *linke Nebenniere* nirgendwo etwas von normaler Struktur erkennen. Sie ist über kinderfaustgroß, von ziemlich fester Konsistenz und oberflächlich glatt. Die Schnittfläche zeigt ein ziemlich buntes Bild: man sieht ein weißliches, geschwulstartiges Gewebe, das in unregelmäßiger Weise von umschriebenen gelben Nekrosen und ausgedehnten Blutungen durchsetzt ist. Das geschwulstartige Gewebe der linken Nebenniere geht unmittelbar in große zusammenhängende Geschwulstmassen über, die im ganzen Verlauf der Aorta retroperitoneal nach abwärts bis zum Becken sich erstrecken.

Diese in den gesamten *retroperitonealen Lymphknoten* vorhandenen, zum Teil über pflaumengroßen Metastasen lassen sich stellenweise noch voneinander abgrenzen; meist gehen die Knoten aber ohne jede Grenze ineinander über. Auf den Schnittflächen zeigen sie die gleiche Beschaffenheit wie der Primärtumor in der linken Nebenniere.

Die *beiden Nieren* lassen sich leicht aus der Faserkapsel ausschälen. Ihre Oberfläche ist glatt, graurot, blaß, die Schnittfläche zeigt eine deutlich sichtbare Zeichnung. Beide Nieren sind vollkommen frei von Metastasen.

(Beide Nebennieren, Nieren, die großen Gefäße und die Beckenorgane wurden im Zusammenhang der Leiche entnommen.)

Die Schleimhaut der *Harnblase* zeigt einige umschriebene Rötungen.

In einigen teilweise herausgenommenen *Wirbelkörpern* aus der Lendenwirbelsäule findet sich auf der Sägefläche ein fast völliger Ersatz des myeloischen Markes durch grauweißes, geschwulstartiges Gewebe.

Die übrigen Organe, insbesondere diejenigen der Brusthöhle, zeigen keine hier interessierenden Veränderungen.

Anatomische Diagnose (Teilsektion). Neuroblastom der linken Nebenniere mit ausgedehnten Metastasen in den retroperitonealen Lymphknoten, in der Leberkapsel, im Pankreas und im Skelet. Allgemeine Anämie. Schwere allgemeine Abmagerung. Lungenblähung.

Fall 3. Krankheitsverlauf: Der 3 Jahre alte Knabe fiel einige Monate vor der Einlieferung ins Krankenhaus durch seine blasse Farbe und eine gewisse Apathie auf. Dann zeigte sich in der linken Lendengegend eine nicht schmerzhaftes Geschwulst, die wegen ihres raschen Wachstums den behandelnden Arzt veranlaßte, das Kind sofort der Klinik zu überweisen. Hier wurde ein großer, die ganze linke Bauchseite einnehmender Tumor getastet, der über die Mittellinie nach rechts hinüberreichte, nach oben hinter dem Rippenbogen verschwand und sich nach unten bis unter die Interspinallinie herunter erstreckte. Die Geschwulst war nicht verschieblich, die Oberfläche deutlich höckerig. Der am Tage der Einweisung vorgenommene Operationsversuch mußte wegen Inoperabilität des Tumors abgebrochen werden. Am gleichen Tage starb das Kind.

Sektionsbefund, S. 906/35, Obd. *Randerath* (gekürzt): (Die Sektion mußte ebenfalls von einem kleinen Bauchschnitt aus ausgeführt werden. Schädel und Skelet konnten nicht seziiert werden.)

Bauchhöhle. In der ganzen linken Bauchseite, besonders im Oberbauch, befindet sich eine große, zusammenhängende Geschwulstmasse. Durch Betasten lassen sich Leber, Milz und Pankreas von der Geschwulst abgrenzen, die genaue Lage der Organe kann aber von dem kleinen Sektionsschnitt aus nicht übersehen werden.

Die *linke Nebenniere* ist in eine mannsfaustgroße Geschwulst umgewandelt, an deren Oberfläche deutlich ein Streifen von erhaltenem, leuchtend gelbem Nebennierenrindengewebe zu erkennen ist. Beim Einschneiden des Streifens gelangt man sofort in weißliches, ziemlich weiches, gleichmäßiges Geschwulstgewebe. Zum Teil zeigt auch diese Geschwulst eine ausgesprochen hämorrhagische Beschaffenheit.

Die *linke Niere* ist auf mehr als das Dreifache vergrößert. Die Oberfläche zeigt eine auffallend blasse, grauweiße Farbe mit bis über einpfennigstückgroßen, etwas vorgewölbten, weißen oder hämorrhagisch verfärbten Herden. Auf der Schnittfläche findet sich in der ganzen Ausdehnung der Niere unter der Kapsel ein bis etwa 4 mm breiter Saum von erhaltenem Nierengewebe. Die ganze übrige Schnittfläche ist von einer grauweißlichen, hier und da von kleinen gelblichen oder größeren hämorrhagischen Nekrosen durchsetzten Geschwulstmasse eingenommen. Der Ureter ist frei. Der große Geschwulstknoten der linken Nebenniere und die Tumormasse in der linken Niere lassen sich auf den Schnittflächen voneinander abgrenzen.

Die *rechte Nebenniere* ist entsprechend groß, frei von Geschwulstgewebe. Die Rinde ist von leuchtend gelber Farbe, das Mark ist grau.

Auch die *rechte Niere* ist frei von Metastasen.

Die gesamten *Lymphknoten* neben der Aorta und an der Leberpforte, sowie die Lymphknoten in der Umgebung des Pankreas sind bis über pflaumengroß. Sie zeigen auf den Schnittflächen überall ein weißliches, weiches Geschwulstgewebe von der gleichen Beschaffenheit wie dasjenige in der linken Nebenniere und der linken Niere. Die intrathorakalen Lymphknoten und die Lymphknoten im und am Becken sind unverändert.

Das *Knochensystem* konnte nicht eingehend untersucht werden. In einigen flach angesägten Lendenwirbelkörpern waren keine Metastasen vorhanden.

Die übrigen Organe zeigten keine in diesem Zusammenhang interessierenden Befunde.

Anatomische Diagnose (Teilsektion). Neuroblastom der linken Nebenniere mit ausgedehnten Metastasen in der linken Niere, in den gesamten retroperitonealen Lymphknoten und den Lymphknoten an der Leberpforte. Allgemeine Anämie. Allgemeine Abmagerung. Zustand nach operativer Freilegung der Geschwulst.

Mikroskopische Untersuchung von Fall 2 und 3.

Die in ihrem histologischen Verhalten vollkommen übereinstimmenden Fälle 2 und 3 zeigen ebenso wie der oben beschriebene Fall keine Unterschiede im Gewebsbilde zwischen den Primärgeschwülsten und den Metastasen. Bei *Häm.-van Gieson* oder *Eosinfärbung* sind die einzelnen Geschwulstzellen deutlich etwas größer, als die bekannten kleinen, lymphocytenähnlichen Sympathogonien. Doch zeigen ihre runden bis leicht ovalen Kerne einen fast gleichen Chromatingehalt wie die der Sympathogonien. Die Protoplasmasäume sind sehr schmal, Ausläufer sind kaum zu erkennen. Nur ganz selten trifft man Zellen, die die Größe der im Falle 1 beschriebenen Sympathoblasten erreichen und einen dementsprechend hellen, chromatinarmen Kern aufweisen.

Die Mehrzahl der Geschwulstzellen nimmt demnach eine Zwischenstufe zwischen Sympathogonie und Sympathoblast ein, die jedoch nach dem Verhalten des Kernes und des Protoplasmas offenbar dem Typus der Sympathogonie nähersteht.

In der Anordnung der Geschwulstzellen zeigen die Tumoren des Falles 2 und 3 eine geringe Verschiedenheit. Im Falle 2 sind die Zellen oftmals so angeordnet, daß sie kleine rundliche Bezirke aussparen, doch ist die Lagerung der Zellen am Rande nicht so charakteristisch, wie bei den typischen Rosetten. Im dritten Falle konnten auch diese Andeutungen von Rosettenbildungen nicht gefunden werden.

Häufig finden sich Zerfallerscheinungen an den Geschwulstzellen, insbesondere an den Rändern der schon makroskopisch deutlichen Nekrosen.

Trotz sorgfältiger Anfertigung von *Bielschowsky*-Präparaten aus den verschiedensten Stellen der Geschwülste und ihrer Metastasen konnten sowohl im Falle 2 als auch im Falle 3 Nervenfasern *nicht* nachgewiesen werden.

Epikrise zu den Fällen 2 und 3.

In beiden Fällen handelt es sich um männliche Kinder von $5\frac{1}{4}$ bzw. 3 Jahren. In beiden Fällen war die linke Nebenniere der Sitz der ursprünglichen Geschwulst. In beiden Fällen ist das histologisch Charakteristische *ein ziemlich gleichförmiges Bild aus Zellen, die den Sympathogonien zugezählt werden müssen*, aber wohl ein wenig weiter differenziert sind. Zellen vom Typus der Sympathoblasten sind jedoch nicht oder nur ausnahmsweise gebildet worden. *In beiden demnach aus sehr unreifen Zellen zusammengesetzten Geschwülsten lassen sich Nervenfasern nicht nachweisen.*



Abb. 3. S. 971/35, 7 Wochen, ♂. Situs der Brust- und Bauchhöhle. Großes Sympathoblastom der rechten Nebenniere unterhalb der Leber mit großen Metastasen in den Halslymphknoten und den axillaren Lymphknoten links.

Fall 4. Krankheitsverlauf: Das erst 7 Wochen alte männliche Kind kam mit einer großen Geschwulst am Halse links, die nach Angaben der Mutter angedeutet schon bei der Geburt vorhanden gewesen sein soll, in schwer krankem Zustand in die Klinik. Eine eingehende Untersuchung konnte nicht stattfinden, da das Kind unmittelbar nach der Einlieferung starb. Ein intra-abdominaler Tumor wurde während des Lebens nicht festgestellt, vielmehr wurde die Geschwulst am Halse für eine Primärgeschwulst gehalten.

Sektionsbefund, S. 971/35, Obd. Loh: Bei der Sektion wurde der Brustkorb im Zusammenhang mit den Organen der Bauchhöhle und dem Tumor am Halse sowie, größeren Geschwulstknoten in der linken Axilla in toto ausgeschält und in der Form, wie sie Abb. 3 wiedergibt, als Sammlungspräparat erhalten. Eine vollkommene Sektion

wurde demnach nicht ausgeführt. Es wird jedoch nach der Fixierung festgestellt, daß die in der Bauchhöhle vorhandenen Geschwulstknoten der *rechten Nebenniere* und der *rechten Niere* sowie den intra- und retroperitonealen *Lymphknoten* angehören. Die linke Nebenniere und die linke Niere sind mit Sicherheit frei von Geschwulstgewebe; bei der äußeren Betrachtung auch das Pankreas und die Leber.

Anatomische Diagnose. Neuroblastom der rechten Nebenniere mit ausgebreiteten Metastasen in der rechten Niere, den intra- und retroperitonealen Lymphknoten, sowie in den cervicalen und axillaren Lymphknoten links. Ödeme an den oberen und unteren Extremitäten. Schwere allgemeine Abmagerung.

Mikroskopische Untersuchung des Falles 4.

Die einzelnen Zellen der Geschwulst weisen eine große Ähnlichkeit untereinander auf, obwohl ihre Größe einer deutlichen Schwankung unterliegt. Bei *Häm.-van Gieson-* oder *Eosinfärbung* ist der Kern groß und

hell mit einem gut erkennbaren, feinen Chromatingerüst. Auffallend deutlich ist der in jedem Kern sichtbare Nucleolus. Trotz des vorhandenen Kernkörperchens, das eigentlich erst in völlig ausgereiften Zellen sichtbar sein sollte, und obwohl auch die Form der Zellen hier und da eine gewisse Ausreifungstendenz erkennen läßt, sind die Zellen als Sympathoblasten aufzufassen. Es ist merkwürdig, daß trotz dieser Eigentümlichkeiten der Zellen dieser bösartigen Geschwulst der Tumor sehr schnell gewachsen ist und schon im Alter von 7 Wochen den Tod herbeiführte.

Interessante Befunde zeigte in diesem Falle die Silberimprägnation nach *Bielschowsky*. Es gelang in keinem Präparate eigentliche Nervenfasern darzustellen. Dagegen fand sich in zahlreichen Geschwulstzellen in der unmittelbaren Umgebung des Kernes ein bei schwächeren Vergrößerungen undeutlicher dunkler Saum, der sich bei der Betrachtung mit stärksten Vergrößerungen in ein eben erkennbares, feinstes, schwarzes Netzwerk auflöste. Wurden derartige Präparate nach der Methode von *Foot* mit Häm.-van Gieson nachgefärbt oder wurde im Anschluß an die Versilberung eine Färbung des Protoplasmas mit Eosin vorgenommen, so konnte man dieses feinste durch Versilberung sichtbar gewordene Fibrillennetz sehr deutlich innerhalb des schmalen Protoplasmasaumes oder der spärlichen feinen Protoplasmafortsätze erkennen, während außerhalb des Zellprotoplasmas Fibrillen nirgendwo sichtbar waren. Nach diesen Befunden kann es keinem Zweifel unterliegen, daß es sich um intracelluläre Fibrillennetze handelt. Diese intraprotoplasmatischen Fibrillen sind in Abb. 4 dargestellt.



Abb. 4. S. 971/35, 7 Wochen, ♂. Intraprotoplasmatische Nervenfibrillen in den Sympathoblasten der Geschwulst. Silberimprägnation und Haem.-Eosinfärbung.

Rosettenbildungen sind in diesem Falle nicht gefunden worden.

Epikrise zu Fall 4.

Dieser Fall betrifft ein erst 7 Wochen altes männliches Kind, bei dem schon bei der Geburt eine sichtbare Metastase eines Neuroblastoms am Halse vorhanden gewesen sein soll. Die Möglichkeit, daß solche Tumoren des Nebennierenmarkes angeboren vorkommen, ist bekannt. In unserem Fall handelt es sich zweifellos um einen Tumor, dessen einzelne Zellen trotz des offenbar sehr bösartigen Wachstums eine gewisse Reife erreicht haben.

Die Tumorzellen selbst weisen als charakteristisches Merkmal ein sehr deutliches intracelluläres Fibrillennetz, das sich durch Silberimprägnation

darstellen läßt, auf. Dieses Fibrillennetz entspricht vollkommen den in der normalen Histologie von zahlreichen Autoren (*E. Herzog* u. a.) beschriebenen feinen intracellulären Nervenfibrillen in den Neuroblasten. In dem Schrifttum über die Neuroblastome der Nebennieren haben wir eine Beobachtung, in der die gleichen intraprotoplasmatischen Fibrillennetze gesehen worden wären, bisher nicht verzeichnet gefunden. In dieser Hinsicht stellt der Fall 4 um so mehr eine histologische Besonderheit dar, als so gut wie alle Geschwulstzellen die intracellulären Fibrillen bei Fehlen von extracellulären Nervenfasern erkennen lassen. Unser Fall stellt also gewissermaßen einen neuen Typus eines Neuroblastoms des Nebennierenmarkes dar, der jedoch in die Gruppe der Sympathoblastome eingeordnet werden muß.

Schlußbetrachtung.

Zweifellos handelt es sich in allen 4 beschriebenen Fällen um Neuroblastome des Nebennierenmarkes. Derartige Tumoren sind, seit sie von *Herzheimer* endgültig als Geschwülste des Nervensystems erkannt wurden, in einer größeren Zahl beschrieben worden. Eine Übersicht über das vorhandene Material bis 1926 gibt die Zusammenstellung von *Dietrich* und *Siegmund* im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie. *Bülbring* (1928) gibt an, daß bisher 33 Fälle von Neuroblastomen der Nebenniere beschrieben seien, wobei ein leichtes Überwiegen des weiblichen Geschlechtes festzustellen sei. Die gleiche Beobachtung hatte schon *Herzheimer* mitgeteilt: In 23 Fällen von Neuroblastomen, in denen in der Literatur das Geschlecht der Geschwulstträger angegeben war, war 17mal das weibliche und nur 6mal das männliche Geschlecht betroffen. Allerdings enthält diese Zusammenstellung nur 11 Fälle von Neuroblastomen der Nebennieren. In diesem Zusammenhang ist es bemerkenswert, daß die 4 von uns gesehenen Fälle ausnahmslos das männliche Geschlecht betrafen.

Dagegen bestätigt unser Material die Angabe, daß die Primärgeschwulst bei den Neuroblastomen der Nebennieren häufiger auf der linken als auf der rechten Seite lokalisiert sei. In 3 Fällen saß der Primärtumor links, nur in einem Falle rechts. In allen Fällen war die zweite Nebenniere frei von Geschwulstmetastasen, dagegen fanden sich in der Marksubstanz der geschwulstfreien Nebenniere auffallend reichlich Sympathogonienhaufen ohne geschwulstartigen Charakter, entsprechend den Befunden von *Lauche*, *Wilke*, *Amberg*, *Dietrich* und *Siegmund* u. a.

Die eingehende histologische Untersuchung unserer Geschwülste zeigt, daß es sich um Neuroblastome der Nebennierenmarksubstanz handelt, die einen verschiedenen Reifungsgrad aufweisen. In den Fällen 2 und 3 handelt es sich histologisch um besonders unreife Tumoren, während sich in den Fällen 1 und 4 deutliche Zeichen höherer Ausreifung finden. Die Schnelligkeit und Ausbreitung der Metastasenbildung geht dabei offen-

bar dem histologischen Grade der Gewebsreife in den Geschwülsten nicht immer parallel.

Auf Grund der oben erwähnten histologischen Merkmale müssen die Fälle 2 und 3 als Sympathogoniome, die Fälle 1 und 4 als Sympathoblastome bezeichnet werden. Für diese Unterscheidung ist nicht nur die Struktur der Geschwulstzelle, die Unterscheidung von Sympathogonie und Sympathoblast als geschwulstbildender Zelle maßgebend, sondern in mindestens gleichem Maße das Verhalten der Fasersubstanz.

In den beiden Fällen 2 und 3, in denen die einzelnen Geschwulstzellen den kleinen, lymphocytenähnlichen Sympathogonien entsprachen, gelang es nicht, Nervenfasern zur Darstellung zu bringen. Auch darin zeigt sich deutlich die mangelnde Gewebsreife der Geschwulst.

Dagegen war es in den beiden Fällen 1 und 4, in denen die einzelnen Geschwulstzellen schon bei einfachen orientierenden Schnittpräparaten leicht als Sympathoblasten erkennbar waren, möglich, Silberfasern sichtbar zu machen. Im ersten Falle konnten Korbzellbildungen, die bisher nur von *E. Bülbring* in einem Neuroblastom der Nebenniere gefunden wurden, nachgewiesen werden. In dem gleichen Falle wurde darüber hinaus *zum erstenmal der direkte Zusammenhang der imprägnierten Nervenfasern mit dem Protoplasma der Geschwulstzellen bzw. mit protoplasmatischen Fortsätzen derselben nachgewiesen*. Der Nachweis gelang durch Untersuchung von Präparaten, bei denen im Anschluß an die Silberimprägnation eine Darstellung des Protoplasmas der Geschwulstzellen mit Eosin vorgenommen wurde. Auch eine Nachfärbung mit Häm.-van Gieson nach der Methode von *Foot* führte zu den gleichen Resultaten.

Einen besonderen Typus eines Sympathoblastoms, der in der Literatur bisher nicht beschrieben ist, stellt unsere Beobachtung 4 dar. In diesem Falle gelang es nicht, extracelluläre Nervenfibrillen darzustellen. *Dagegen zeigte sich* — wiederum bei der Kombination von Versilberungen mit Eosin- bzw. Häm.-van Giesonfärbungen — *in dem Protoplasma fast aller Geschwulstzellen ein außerordentlich feines intraplasmatisches Silberfibrillennetz*, wie es in normalen Neuroblasten genügend bekannt ist.

Die Beobachtungen unseres Materiales ergeben demnach, daß es nicht nur möglich, sondern notwendig ist, in der Gruppe der Neuroblastome der Nebennierenmarksubstanz die ganz unreifen Sympathogoniome von den etwas höher entwickelten Sympathoblastomen zu trennen. Beide Geschwülste unterscheiden sich nicht nur durch das Verhalten ihrer Zellen, sondern auch durch das Verhalten der Fasersubstanz. Selbstverständlich gibt es zwischen beiden Tumoren fließende Übergänge, wie das auch in unserem Falle 1 zu erkennen ist. *Unter den Sympathoblastomen können wir auf Grund unseres eigenen Materiales neuerdings zwei Typen voneinander abgrenzen, zwischen denen sich wahrscheinlich mit der Zeit auch Übergänge werden nachweisen lassen, nämlich einmal Tumoren mit typischen extracellulären, Korbgeflechte bildenden Nervenfasern, deren*

Ursprung aus den Geschwulstzellen gelegentlich sicher erkannt werden kann, und zweitens solche Geschwülste, in denen bei Fehlen extracellulärer Nervenfasern das Protoplasma der Geschwulstzellen von einem Geflecht feinsten, silberimprägnierbarer Nervenfasern ausgefüllt ist.

Die Festlegung dieser neuen morphologischen Befunde an den Geschwulstzellen der beiden Sympathoblastome wurde durch die Anwendung der *Footschen* Kombination der Silberimprägnation mit der Häm.-van Giesonfärbung bzw. einer kleinen Modifikation derselben, nämlich der Verwendung von Eosin als Protoplasmafarbstoff ermöglicht.

Schrifttum.

Amberg: Arch. of Peditar. **21** (1904). — *Barnewitz*: Frankf. Z. Path. **26**, 317 (1922). — *Berblinger*: Münch. med. Wschr. **1917 II**. — *Blumensaat*: Virchows Arch. **269**, 431 (1928). — *Bülbring*: Virchows Arch. **268**, 300 (1928). — *Capaldi*: Frankf. Z. Path. **35**, 83 (1927). — *Dietrich* u. *Siegmund*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 8. 1926. — *Esser*: Inaug.-Diss. Köln 1925. — *Fischer, R. von*: Frankf. Z. Path. **28**, 603 (1922). — *Gehuchten, van*: Cellule 8, 83 (1892). — *Herweg*: Inaug.-Diss. München 1917. — *Herzheimer*: Beitr. path. Anat. **57**, 112 (1914). — *Herzog, E.*: Frankf. Z. Path. **36**, 331 (1928). — *Huber*: Fol. neurobiol. **7** (1913). — *Küster*: Virchows Arch. **180**, 117 (1905). — *Lauche*: Dtsch. med. Wschr. **1922 II**. — *Matzdorff*: Virchows Arch. **266**, 416 (1927). — *Mittelbach* u. *Szekely*: Frankf. Z. Path. **47**, 517 (1935). — *Robertson*: Virchows Arch. **220**, 80 (1915). — *Stöhr*: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 4. 1928. — *Wilke*: Jb. Kinderheilk. **70** (1909). — *Wright*: J. of exper. Med. **12**, 556 (1910).
