

(Aus dem Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie Düsseldorf
(Direktor: Professor Dr. P. Huebschmann).)

Über die Sympathicoblastome des Nebennierenmarkes¹.

Von
Dr. H. Butz.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 9. Januar 1940.)

Unsere Kenntnis über das Wesen und den Aufbau der bösartigen sympathicuszellbildenden Nebennierenmarktumoren ist erst sehr jung und zum Teil noch umstritten. So erscheint es uns berechtigt, einen sehr instruktiven Fall bekanntzugeben, der jetzt im pathologischen Institut der Medizinischen Akademie Düsseldorf zur Sektion kam. Auch hoffe ich dabei einen weiteren Beitrag zur Klärung der umstrittenen Fragen bringen zu können.

Schließlich erscheint mir die Bekanntmachung noch aus einem anderen Grunde wertvoll, der allerdings hier nicht ausführlich erörtert werden soll: Nämlich zur Klärung der Frage der normalen Histiogenese der Nervenfasern. Von verschiedenen Seiten wird ein Vergleich der pathologischen und normalen Genese strikte abgelehnt. Wie wir in diesem Falle noch sehen werden, finden sich reifste und unreifste Ganglionzellen mit allen Übergängen dicht nebeneinander. So dürfte es zum mindesten lehrreich sein, sich hier ein Bild über die Histiogenese zu machen, gleich ob man nun unter Vorbehalten ähnliche Ergebnisse auf das Normale übertragen will oder nicht.

Die sympathischen Neuroblastome des Nebennierenmarkes sind, wie überhaupt die von den Ganglionzellen abzuleitenden Tumoren sehr selten. Dabei ist selbstverständlich das von der epithelialen Stützsubstanz, also der Glia abzuleitende bösartige Wachstum nicht berücksichtigt.

Reife Ganglionzellen werden nach ihrem Untergang nicht mehr regeneriert. Entsprechend dieser fehlenden Tendenz zur Neubildung fehlt den reifen Ganglionzellen auch die Tendenz zu bösartigem Wachstum. Das gilt für das cerebrospinale Nervensystem. Für das sympathische System kann man dagegen etwas abweichende Gesetze annehmen. Denn einerseits soll die „unvollkommene Beschaffenheit des sympathischen gegenüber dem cerebrospinalen Nervensystem eine größere Organ-disposition zur Tumorbildung geben“ (*Beneke*). Oder, wie *Capaldi* sich ausdrückt: Wenn schon eine Tumorbildung von Ganglionzellen ausgeht, dann vom Sympathicus als den auf weniger ausdifferenzierter

¹ Arbeit auf Veranlassung von Dr. med. habil. *O. Koch*.

Stufe stehengebliebenen Zellen. Andererseits ist, im Gegensatz zum cerebrospinalen System, die Entwicklung der Ganglienzellen beim sympathischen System von der Geburt an nicht abgeschlossen. Die Bildung von Sympathicuszellen aus Sympathogonien kann vielmehr bis ins zehnte Lebensjahr andauern (*Pott*). Es bleiben also Sympathicusbildungszellen unausgereift im Schlummerzustand liegen.

Von dritter Seite wiederum werden „Fehler der embryonalen Anlage zur formalen Tumorbildung“ angeschuldigt (*Robertson*). Bei der dezentralisierten Anlage des sympathischen Nervensystems sollen gerade hier diese Anlagefehler auftreten können. So werden die Nebennierenmarktumoren vielfach als dysontogenetische Bildungen bezeichnet, die angeboren sind, die Ursache wird also in einer Keimversprengung erblickt (*Herxheimer, Jaffé*).

Entwicklungsgeschichtlich geht die Nebenniere bei allen Amnioten aus einer doppelten Anlage hervor: Die Rindensubstanz aus dem Cölon- oder Pleuroperitonealepithel in der Nähe der Vornierenanlage. Die Marksustanz aus Zellmassen, die sich von der Anlage sympathischer Ganglien abspalten. Sekundär bilden sie mit den Strängen der Rindensubstanz, aber nur bei den Säugern, ein gemeinsames Organ; in der Art, daß die Letzteren als Mark von den Erstgenannten als Rinde eingeschlossen werden. Diese Einwanderung der Zellmassen aus der Anlage der sympathischen Ganglien ist in den frühesten Entwicklungsstadien bis zum 8 mm langen Feten zurückzuverfolgen (*Zuckerkanl*), und findet in der Hauptsache statt beim 16 mm langen Embryo, also in der 6. Woche etwa (*Wiesel*). Die Zellen durchwandern in Haufen gruppenweise die Rindensubstanz und bilden die Grundlage für das spätere Nebennierenmark. Die Assoziation dauert allerdings dann noch lange an; beim 19 mm langen Embryo werden die Zellhaufen noch in der Rindensubstanz verstreut gefunden (*Zuckerkanl*) und selbst bis zum postfetalen Leben kann die Einwanderung noch andauern, so daß selbst bei Neugeborenen noch Inseln in der Rinde vorgefunden wurden (*Wiesel*).

Diese in die Rindensubstanz einwandernden Zellhaufen bestehen aus Sympathogonien, also den unreifen, undifferenzierten Zellen der Sympathicus-anlage. Daneben können aber schon im fetalen Leben ausgereifte parasympathische Zellen gefunden werden. Schon beim 6 cm langen Feten fand *Zuckerkanl* die mediale Nebennierenfläche „von parasympathischem Gewebe wahrhaft infiltriert“.

Als unreifste, indifferenteste Elemente finden wir also die oben als Sympathogonien bezeichneten Zellen. Sie werden als die Mutterzellen angesehen, von denen sich alle anderen ableiten. Es sind kleine dunkelkernige Rundzellen mit dichtestem Kernchromatin und schmalem basophilem Protoplasmasaum. Ihre Ähnlichkeit mit Lymphocyten hatte früher, ehe der eigentliche Charakter der Sympathogonien als Sympathicusabkömmlinge bekannt war, dazu geführt, die Zusammengehörigkeit mit den übrigen sympathogenen Zellformen abzulehnen.

Die Differenzierung der Sympathogonien kann nun in 2 Richtungen weitergehen: Einerseits über den Phäochromoblast zum Phäochromocyt (den chromafinernen Zellen des Nebennierenmarkes), und andererseits über den Sympathoblasten zur reifen sympathischen Ganglienzelle. Die Sympathoblasten als die Zwischenstufen zwischen Sympathogonien und ausgereiften sympathischen Ganglienzellen stehen in ihrer Größe zwischen diesen beiden Zellarten. Ihr Kern ist größer als der der Sympathogonien, ebenfalls noch sehr dicht, es lassen sich aber schon einzelne Strukturen erkennen. Der Protoplasmasaum um den Kern ist etwas breiter und etwas schwächer basophil anfärbbar.

Die reifen Sympathicuszellen des Nebennierenmarkes sind große Zellen, die in einem lockeren bindegewebigen Stützgewebe teils in Rosettenform, teils in kurzen Ketten beieinanderliegen, in innigstem Zusammenhang mit den sehr zahlreichen Capillaren. Ihr Gewebsverband ist locker, teils liegen sie unmittelbar aneinander, teils nur durch Protoplasmafortsätze locker untereinander verbunden. Dazwischen zahlreiche Nervenfasern, teils zu Bündeln geordnet, teils ohne bestimmte Richtung durcheinander verlaufend. Der Kern ist groß, meist oval bis rund, hell, mit deutlicher Chromatinstruktur. Das helle Protoplasma bildet einen breiten Mantel um den meist zentral gelegenen Kern.

Aus jeder Differenzierungshöhe wäre nun ein Geschwulstwachstum denkbar; das Entstehen von Geschwülsten also, gut- oder bösartig, die vorwiegend aus Zellen einer dieser Gruppen bestehen. So werden nach den drei oben angeführten Zellformen entsprechende drei Geschwulstarten benannt: Sympathogoniome (Synon.: Neuroblastome), Sympathoblastome (Ganglioneuroblastome) sowie endlich Ganglioneurome. Die Letzten als gutartige Gewächse. Nach Jaffé gibt es dann noch eine vierte Gruppe: Die Kombination aus reifen und unreifen Formen.

Vor der weiteren Besprechung dieser Geschwülste möchten wir erst unsere *eigene Beobachtung* anführen:

Auszug aus dem Sektionsprotokoll. Obduktion Nr. 116/39 (Dr. Koch). 25jähriger Mann.

Klinische Angaben. Seit August 1938 Völlegefühl im Leib und Schmerzen im Rücken. Vom 3. 9. 38 bis 8. 10. 38 wegen chronischer Tonsillitis und toxischer Nierenschädigung im Marienkrankenhaus Kaiserswerth. Am 5. 11. 38 Aufnahme in die hiesige medizinische Klinik. Großer glattrandiger Tumor im rechten Oberbauch (Leber) ausgedehnte Venenstauung der Bauchdecken und Ascites. Allmählich stärker werdender Ikterus. Starke Gewichtsabnahme. Anamnestisch mit 12 Jahren Rippenfellentzündung und Herzbeutelentzündung. Klinische Diagnose: Picketsche Cirrhose? Echte Lebercirrhose? Lebercarcinom?

Anatomischer Befund (gekürzt). Leiche eines 174 cm großen, 63 kg schweren schlanken Mannes in fast völlig gelöster Totenstarre. Die Haut ist intensiv grünlich-gelblich gefärbt. Gebiß gut erhalten. Die Skleren sind getrübt und gelb gefärbt. Der Bauch, insbesondere der Oberbauch ist vorgewölbt, man fühlt eine große Resistenz. Die Beine sind stark wassersüchtig geschwollen. Schädelsektion: Die Innenfläche der harten Hirnhaut ist glatt, graugelblich gefärbt. Sonstige Schädelsektion o. B.

Halsorgane. Der lymphatische Apparat am Zungengrund tritt etwas zu deutlich hervor. Die Gaumenmandeln sind kaum sichtbar, an ihrer Stelle finden sich kleine Narben. Die Schilddrüse ist etwas zu groß, auf dem Schnitt grobkörnig und stark glasig. Die Lymphknoten des Brustraumes sind nicht vergrößert. Die Aorta zeigt wenige gelbliche Intimaverdickungen. Die Leberunterfläche ist mit dem rechten Nebennierenlager, wo man einen faustgroßen Knoten fühlt, verwachsen. Ebenso ist hier das Duodenum herangezogen und verwachsen. Die Milz ist vergrößert (350 g). Auf dem Schnitt ist das Gewebe fleckig blaurot, Pulpa lässt sich nicht abstreichen. Die Leber ist schmutzig braungrün gefärbt. Auf ihrer Oberfläche springen bis hühnereigroße Knoten vor, die zum Teil in ihrer Mitte eine nabelartige Einziehung haben. Die Knoten sind auf dem Schnitt weich, intensiv gelb, teilweise auch blutig gefärbt. Vom Leberhilus erstreckt sich keilförmig ein großer derartiger Knoten in das Lebergewebe, der den größten Teil der stark vergrößerten Leber überhaupt einnimmt. Lebergewicht: 5000 g. Die Lymphknoten am Leberhilus sind ebenfalls durch eine Durchsetzung mit den gleichen Tumormassen stark vergrößert. Sie

engen die untere Hohlvene bis auf einen dünnen Schlitz ein und durchwachsen ihre Wand an mehreren kleinen Stellen. Ebenso ist die herangezogene Wand des Duodenums von groben Tumorknoten durchwachsen und eingeengt. Der Ductus choledochus ist durch die Tumormassen in seinen lebernahen Teilen stark verengt und durchwachsen, so daß sich bei Druck auf die Gallenblase und beim Ausstrecken der Gallenwege keine Galle in das Duodenum ergießt. Nebennieren: Die linke Nebenniere findet sich an richtiger Stelle. Sie ist groß. Auf dem Schnitt bietet das ganze Organ eine gleichmäßig bräunliche Schnittfläche, die Rinde hat überhaupt keinen gelben Farbton mehr. *Die rechte Nebenniere* ist nicht mehr auffindbar. An ihrer Stelle findet sich ein mannsfaustgroßer weicher Knoten, der sich aus den gleichen Tumormassen zusammensetzt, wie oben beschrieben. Die Tumormassen sind gegen die Niere hin annähernd scharf abgegrenzt. Nur an einer Stelle ist die Grenze zwischen einem etwa kirschgroßen Knoten und dem oberen Nierenpol unscharf. Das retroperitoneale Gewebe angrenzend an die rechte Niere ist ebenfalls dicht von den Tumormassen durchsetzt und in eine feste Platte umgewandelt. Große knotige tumorige Durchsetzungen finden sich in den paraaortalen Lymphknoten. Durch diese sind die Bauchaorta und die untere Hohlvene stark eingeengt. Nieren (zusammen 400 g): Lassen sich glatt aus ihrer Faserkapsel lösen. Ihre Oberfläche ist glatt, blaß und etwas gelblich. Auf dem Schnitt finden sich Rinde und Mark gehörig ausgebildet, die Grenze ist durch eine allgemeine Trübung des Gewebes unscharf. Nierenbecken und Ureteren, sowie die Harnblase sind gehörig weit. Die Schleimhäute glatt, gelblich. Oberschenkelknochen und Wirbelsäule ohne Veränderungen.

Mikroskopischer Befund. Nieren: Sind regelrecht aufgebaut. Die Gefäße sind durchweg strotzend gefüllt, sie zeigen keine Veränderungen. Die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen, insbesondere der Hauptstücke, sind stark trüb geschwollen. Die Milz zeigt zahlreiche und große, oft unscharf begrenzte Follikel. Die rote Pulpa ist zellarm. In den Sinus vorwiegend Blut und nur wenige größere einkernige Elemente. Leber: Die Teile der Leber, die nicht von den großen Tumormetastasen eingenommen werden, zeigen neben einer starken Blutstauung einen starken Ikterus der zentralen Läppchenanteile: Die Leberzellen erscheinen mit feinen gelblichen Körnchen beladen, oder sie sind gleichmäßig gelbbraun angefärbt.

Schnitte aus dem Tumorgewebe an verschiedenen Stellen sowie aus den Metastasen der Leber und paraaortalen Lymphknoten.

Färbungen. Hämatoxylin-v. Gieson, Hämalaun-Eosin, Giemsa, Chromierung, Mallory, Holzer, Fibrin, Bielschowsky mit Hämatoxylin-Eosin.

Auf dem Schnitt durch das Tumorgewebe selbst sieht man große Inseln von großen blassen Zellen in lockerem Gewebsverband. Die Zellen lassen eine bestimmte Anordnung (Rosettenform oder kurze Zeilen) vermissen, sie liegen meist getrennt voneinander, nur durch gröbere oder feinere Protoplasmabrücken verbunden. Dazwischen verlaufen nach v. Gieson zart rot gefärbte, mit Silber nach Bielschowsky deutlich schwarz imprägnierbare feiner Fäserchen, die keine bestimmte Anordnung erkennen lassen. Daneben finden sich Stellen, an denen gröbere, ebenso imprägnierbare Fasern in Gruppen und Zügen vereint sind, allerdiugs ohne einen bestimmten Ursprung oder zielstrebigem Verlauf erkennen zu lassen. Capillaren finden sich innerhalb dieser Inseln nicht. Bei der im allgemeinen großen Ausdehnung dieser Inseln sind die zentralen Anteile weitgehend nekrotisch. Auch bei geringerer Ausdehnung zeigen die zentral gelegenen Zellen Zerfallserscheinungen. Die mehr am Rande der Inseln gelegenen, wohlerhaltenen Zellen haben einen großen blassen Kern von meist runder bis ovaler Form und wabiger Struktur mit deutlichem Chromatingerüst. Das nur ganz wenig anfärbbare Protoplasma umgibt den meist zentral gelegenen Kern in einem breiten Mantel in polyedrischer Form bei festem Zellverband, meist aber mit zipfligen Ausziehungen des Protoplasmas als Brücken zu den übrigen Zellen. Das

Protoplasma erscheint durchweg strukturlos. Bei der *Bielschowskyschen* Silberimprägnation sieht man jedoch hie und da im Protoplasma feine schwarze Fäserchen oder auch feine Zusammenballungen schwarzer Punktpünktchen, aus denen eine weitere Unterscheidung von Fäserchen nicht möglich ist. Mehrfach findet man auch Vakuolenbildungen im Protoplasma. Meist ist es nur eine helle Blase, die hie und da recht große Dimensionen annehmen kann und dann fast die ganze Zelle erfüllt, so daß der im übrigen gut erhaltenen Kern halbmondförmig in einem schmalen Protoplasmasaum an die Zellwand gedrängt ist. Die Fettfärbung der Bläschen ist negativ. An einer Stelle (Abb. 1) sieht man eine derartige Zelle mit einer enorm großen Vakuole und gut erhaltenem Zellkern am Rande. Innen in der Vakuole aber



Abb. 1. Mikrophotogramm. Vergr. 1140:1. Ausgereifte sympathische Ganglienzellen aus dem Tumorgewebe mit Vakuolenbildungen. a Eine solche Zelle mit gut erhaltenem, an die Wand gedrängten Kern (1) und einem Sympathoblasten in der Vakuole (2). *Bielschowsky-Hämato-Eosin.*

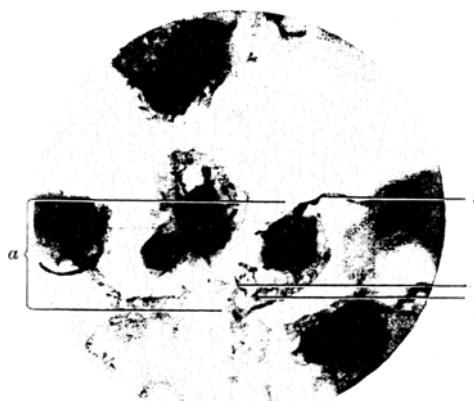


Abb. 2. Mikrophotogramm. Vergr. 1140:1. Ausgereifte sympathische Ganglienzellen. Bei a eine solche mit nach *Bielschowsky* imprägnierbaren Protoplasmashollen (1) und einem im Zellplasma entspringenden Nervenfortsatz (2). *Bielschowsky-Hämato-Eosin.*

jedoch keinen Ursprung erkennen lassen. An einzelnen Stellen aber, vor allem dort, wo die Zellen mehr isoliert liegen, konnten wir eindeutig den Zusammenhang einzelner dieser Fäserchen mit dem Protoplasma der Zellen nachweisen. Die in der

findet sich ein weiterer, jedoch kleinerer und dichterer, dabei gut erhaltener Zellkern mit kaum erkennbarem schmalen Protoplasmasaum. Die Lage in der Vakuole, damit auch in der Zelle, kann keinem Zweifel unterliegen. Ob die Erscheinung als eine Art Phagocytose zu erklären ist, ist schwer zu sagen, kann aber wohl kaum anders gedeutet werden.

Die oben beschriebenen Zellen zeigen, besonders zum Zentrum der Inseln hin Zeichen von Zerfall. Nirgendwo jedoch bieten sich Zeichen von Zellvermehrung; weder direkte noch indirekte Kernteilung, noch Riesenzellbildungen. Wie schon erwähnt, finden sich zwischen den Zellen feinste, nach *Bielschowsky* mit Silber imprägnierbare Fäserchen, sowohl einzeln wie auch in Bündeln. Es sind typische Nervenfasern, die

Abb. 2 dargestellte, typisch wie oben beschriebene Zelle von im Ganzen ovalärem Bau zeigt an einer Schmalseite eine zipfelförmige Ausziehung des Protoplasmas die sich in Form eines feinen Fäserchens weiterverfolgen lässt, das sich dann nach langerem Verlauf zwischen anderen Zellen verliert. Dieses Fäserchen ist nach *Bielschowskys* Färbung deutlich schwarz imprägniert. Diese Imprägnation beginnt aber nicht erst im Fäserchen, also außerhalb der eigentlichen Zellsubstanz; vielmehr lässt sie sich in der Stärke des Fäserchens durch die zipflige Ausziehung des Protoplasmas bis in die Masse des Zellplasmas zurückverfolgen. Hier scheint sie ihren Ursprung in den oben beschriebenen mit Silber imprägnierbaren Schollen des Protoplasmas zu nehmen. Auf der Abbildung ist bewußt diese Schichthöhe scharf eingestellt. Der Zellkern sowie die Plasmaausziehung sind dadurch etwas unscharf. Ähnliche Verhältnisse waren an mehreren Stellen deutlich nachweisbar.

In den oben beschriebenen Zellmassen finden sich hier und da einzelne kleinere Zellen mit dichterem Kern sowie schmalerem und stärker färbbarem Protoplasmasaum, also typische Sympathoblasten.

An anderen Stellen des Schnittes sieht man weniger große Inseln von Zellmassen, bei denen die einzelnen Zellen dichter aneinander lagern (Abb. 3). Die Zellen sind durchschnittlich gleich groß und auch sonst gleichgestaltet: Sie besitzen einen dichten, vorwiegend runden Kern mit eben erkennbarer Zeichnung und einem ziemlich schmalen Mantel hellen, eben basophil anfärbbaren Protoplasmas, der gleichmäßig den Kern umgibt. Silberimprägnation des Protoplasmas ist nicht möglich, wohl lässt sich hier und da ein Fäserchen imprägnieren. Wie schon gesagt sind die Zellen meist gleichgestaltet. Dazwischen finden

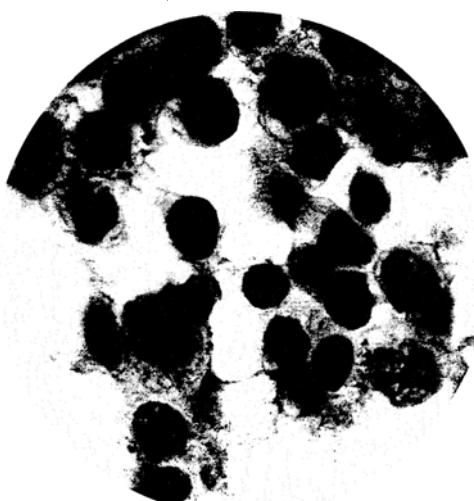


Abb. 3. Mikrophotogramm. Vergr. 1140:1. Eine Gruppe von Sympathoblasten aus dem Tumorgewebe. Beachte den Größenunterschied der Zellen zu Abb. 1, 2 und 4 bei gleicher Vergrößerung. Hämato.-Eosin.



Abb. 4. Mikrophotogramm. Vergr. 1140:1. Sympathogonien vom Rande des Tumors. Näheres siehe im Text. *Bielschowsky*-Hämato.-Eosin.

sich aber hier und da auch wechselnde *Zellformen*, die zwischen *Sympathogonien* und *Sympathoblasten* einerseits, sowie *Sympathoblasten* und ausgereiften *Sympathicuszellen* andererseits zu stehen scheinen, und wohl als Übergangsformen der Ausreifung anzusprechen sind. Bei derartigen Inseln lassen sich keine Nekrosen oder Zeichen von Zellzerfall nachweisen. Sie treten nicht als so scharf abgrenzbare Inseln in Erscheinung wie wir es bei den voranbesprochenen sahen.

Schließlich findet sich neben den bisher beschriebenen noch eine dritte auffallende Zellart (Abb. 4). Es sind dies kleine runde Zellen in der Größe von Lymphocyten mit einem verhältnismäßig sehr großen runden Kern, der gleichmäßig

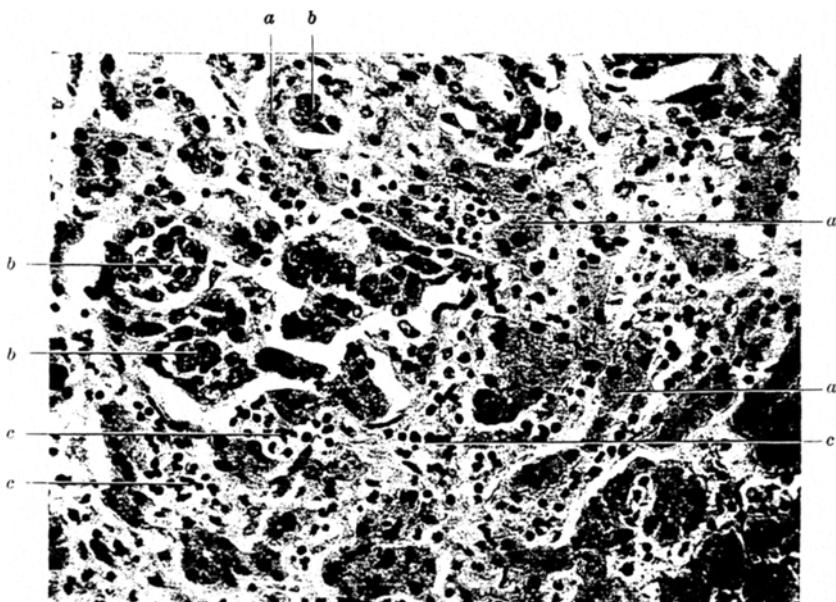


Abb. 5. Mikrophotogramm. Vergr. 360:1. Bild vom Rande der Lebermetastase. Bei a erhaltene Leberzellbalkchen. b Inseln ausgereifter Geschwulstzellen (Sympathoblasten). c Sympathogonien zwischen den Leberzellbalkchen. Bielschowsky-Hämato-Eosin.

dicht basophil färbbar ist, keine feinere Struktur erkennen lässt und annähernd die ganze Zelle ausfüllt. Bei starker Vergrößerung erkennt man einen ganz schmalen, etwas intensiver basophil sich färbenden Plasmasaum. Diese *lymphocytähnlichen Sympathogonien* sind aber nicht so regelmäßig gebaut wie Lymphocyten, vielmehr finden sich hier häufiger abweichende Formen vorwiegend des Kerns. Dieser ist gelegentlich etwas unregelmäßig geformt, teils mit Einschnürungen, die mehr oder weniger stark ausgebildet sind und zum Teil den Eindruck einer direkten Kernteilung erwecken, teils unregelmäßig ausgebuckelt erscheinen. Manchmal finden sich in einer Zelle mehrere anscheinend isolierte Kernteile, die einzeln mantelförmig vom Plasma umgeben sind und so der Zelle eine unregelmäßige Form geben. Zeichen des Zelluntergangs finden sich hier nirgends. Andererseits liegen diese Sympathogonien nicht für sich in größeren Zellhaufen beieinander, sondern mehr einzeln oder diffus meist am Rande der früher angeführten Zellhaufen oder in das umgebende Gewebe eingelagert. Nur hin und wieder finden sie sich in kleineren Gruppen, aber auch dann nicht isoliert für sich, sondern in fremdem Gewebe eingestreut.

Bei den Lebermetastasen ist diese Verteilung der verschiedenen Zellsorten sehr charakteristisch (Abb. 5). Die zentralen Teile kleinerer Metastasen sind nekrotisch. Nach außen hin folgen dann große lockere Zellhaufen von ausgereiften Zellen mit reichlich Faserbildungen, dann kleinere Inseln von kleineren Zellen in der Art der Sympathoblasten, die bereits unmittelbar an regelrechtes Lebergewebe stoßen. In diesen peripheren Bezirken jedoch finden sich schon reichlich Sympathogonien bzw. Zwischenstufen, die dann weiterhin zwischen die Leberbälkchen einstrahlen, erst dichter, um sich dann schließlich zu verlieren (s. Abb. 6).

Auf einem Schnitt durch das Tumorgewebe, entnommen aus der Gegend des

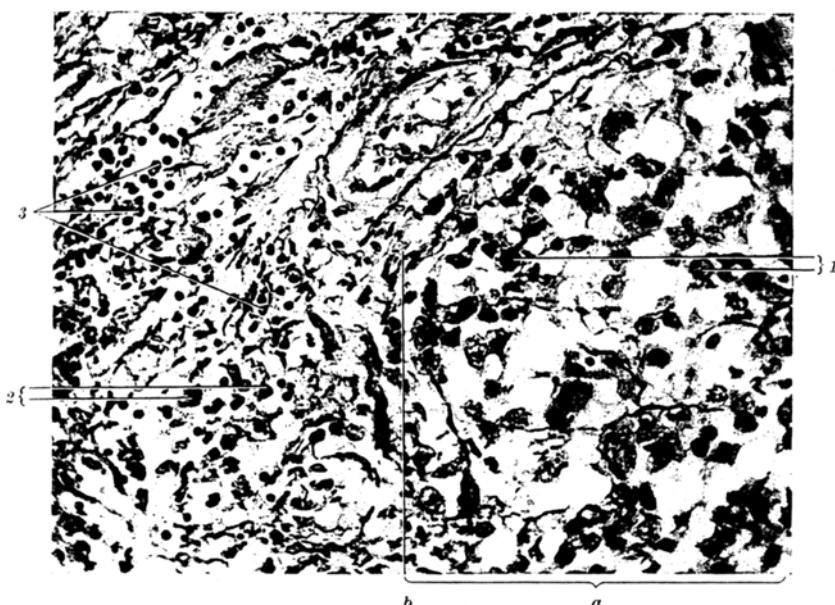


Abb. 6. Mikrophotogramm. Vergr. 360:1. Bild aus dem Tumor: *a* Geschwulstzellinsel, *b* ein zwischen den einzelnen Inseln gelegener Bindegewebszug. 1 Ausgereifte Sympathicuszellen, 2 Sympathoblasten, 3 Sympathogonien. Bielschowsky-Hämat.-Eosin.

rechten oberen Niercnpol, erkennt man noch einen kleinen Rest entfetteten typischen Nebennierenrindengewebes.

Kurz zusammengefaßt handelt es sich hier also um einen 25jährigen Mann mit einem großen, infiltrierend und destruierend gewachsenen Tumor am rechten oberen Nierenpol, mit reichlich Blutungen und Nekrosen. Von der rechten Nebenniere findet sich in den Geschwulstmassen an einer Stelle ein kleiner Rindeurest. Die Geschwulst ist aufgebaut aus den Elementen des sympathicusbildenden Zellsystems des Nebennierenmarks, und zwar in ihren sämtlichen Reifestadien, sie geht also ohne Zweifel vom Mark der rechten Nebenniere aus. Die Gewächsknoten in den paraaortalen Lymphknoten sowie die zahlreichen Knoten der Leber zeigen sowohl makro- als auch mikroskopisch denselben Aufbau. Sie

müssen also als Metastasen aufgefaßt werden. Alles in allem ist es also ein sympathicuszellbildender Tumor mit allen Kriterien der Bösartigkeit. Vorerst wollen wir ihn als Sympathicoblastom bezeichnen ohne ihn näher zu klassifizieren, ohne also ein Urteil über den Reifezustand abzugeben.

Histologisch sahen wir große Gruppen locker stehender ausgereifter Sympathicuszellen mit reichlich feinen Fäserchen, die teils einzeln, teils in Gruppen ohne Ordnung durcheinander verlaufen und sich nach *Bielschowsky* schwarz imprägnieren. Teilweise ist ihr Ursprung aus dem Protoplasma der genannten Zellen einwandfrei nachweisbar, damit insgesamt ihre Struktur als Nervenfasern erwiesen. Über das Wesen dieser Fäserchen konnte bis jüngst keine einheitliche Auffassung erzielt werden. Die Silberimprägnation nach *Bielschowsky* ist charakteristisch für Nervenfasern. Beweisend ist sie im Zweifelsfalle aber nicht, da sich auch andere (Bindegewebs-) Fäserchen ähnlich imprägnieren können. Erst *Julia Rinscheid* konnte in ihrer Arbeit aus dem hiesigen Institut eindeutig den Ursprung der imprägnierten Fäserchen aus dem Zellplasma ableiten, und damit erst war ihr Charakter als Nervenfasern bewiesen. Diesen Beweis können wir hiermit bestätigen.

Die ausgereiften Sympathicuszellen liegen in großen, scharf bindegewebig begrenzten Inseln in lockerem Gewebsverband beieinander und zeigen in den zentralen Bezirken reichlich Nekrosen und Zeichen von Zelluntergang, dagegen fand sich nirgends eine Andeutung von Kernteilungen, also von Zellvermehrung, sowie keine atypischen Formen. Diese, die größte Masse der Geschwulst einnehmenden Zellen, lassen also jede Andeutung von Bösartigkeit vermissen. Im Gegenteil sind die einzelnen Zellen soweit ausgereift, daß sie begonnen hatten, Nervenfortsätze zu bilden, die als nackte, markscheidenlose Fasern regellos zwischen den Zellen liegen. Mehr am Rande des Geschwulstgewebes finden sich die im allgemeinen kleineren Zellgruppen von Sympathoblasten, die dichter stehen, und weniger faserige Zwischensubstanz zeigen. Die einzelnen Zellen lassen hier weder Zeichen des Untergangs, noch der Zellvermehrung erkennen, zudem sind sie regelmäßig gebaut. Die Zellgruppen liegen für sich und sind gegen die Umgebung abgesetzt, wenngleich sich hier schon vielfach Übergänge andeuten: Einerseits Bildung von Zwischenstufen zwischen Sympathoblasten und Sympathogonien, andererseits teilweiser unscharfer Übergang, gerade durch die letztgenannten Zellen. Die Sympathogonien schließlich fanden wir nicht in kompakten Zellhaufen für sich liegend, sondern teils einzeln, teils zu kleinen Gruppen diffus im umgebenden normalen Organgewebe oder in der bindegewebigen Zwischensubstanz verstreut. Häufiger fanden sich dabei Unregelmäßigkeiten im Bau der Einzelzelle, vor allem der Kerne, vorwiegend im Sinne der Kern- und Zellteilung einschließlich Amitosen. Zeichen des Unterganges fehlten.

In typischster Weise zeigen die Lebermetastasen diesen Aufbau: Der größte Teil der Geschwulst wird aus scharf begrenzten Gruppen ausgereifter, zentral weitgehend nekrotischer Sympathicuszellen gebildet. Mehr zum Rande hin liegen weniger scharf begrenzte kleine Gruppen von Sympathoblasten. Schließlich finden sich vorwiegend am Übergang zum normalen Organgewebe Sympathogonien, zum Teil auch in großer Zahl zwischen die angrenzenden Leberzellbälkchen vorgewuchert. Alles in allem sehen wir zentral ausgereifte Zellen in Zerfall, peripher die unreifsten Stufen mit infiltrierendem und destruierendem Wachstum. Das bösartige Wachstum ist also eindeutig an die Sympathogonien gebunden. Diese können dann liegen bleiben und an Ort und Stelle weiter ausreifen, zerstören dabei das Organgewebe und bilden die oben aufgezeichneten Zellinseln, um schließlich unterzugehen. Zum anderen Teil können sie sich weiter vermehren und weiter infiltrierend wachsen. Da wir diese eindeutigen Verhältnisse bisher nirgends klar herausgestellt fanden, sollen sie hier besonders betont werden.

Mehr oder weniger fanden wir dieselben Verhältnisse in allen bisherigen Arbeiten (u. a. *Bülbéring* und *Jaffé*), und trotzdem wurde dann die Geschwulst näher klassifiziert und zumeist nach den in hervorragendem Maße vorhandenen Zellformen benannt. So: Sympathogonium, Sympathoblastom und schließlich Ganglioneuroblastom. Oder es wurde von vornherein diese Dreiteilung der bösartigen Nebennierenmarkgeschwülste als gegeben erachtet. Man bezeichnet zwar auch zahlreiche andere Geschwülste nach einer besonders zahlreich vorhandenen oder besonders charakteristischen Zellart. Dieses sind jedoch rein deskriptive Bezeichnungen, die nicht ein besonderes Reifestadium der Geschwulst oder einer Zellart festlegen wollen, wie es bei den Nebennierenmarktumoren geschieht, aber nicht durchführbar ist. Im Gegensatz dazu möchten wir diese Geschwülste insgesamt als *Sympathicoblastome* bezeichnen womit nicht mehr gesagt sein soll, als eine von dem sympathischen Zellsystem des Nebennierenmarkes ausgehende Geschwulst, und ganz bewußt auf eine weitere Differenzierung verzichten. In jedem Falle, gleich wie weit die Zellen sich haben ausdifferenzieren können und welche Zellart das mikroskopische Bild beherrscht, geht das bösartige Wachstum von den Sympathogonien aus.

Aus den geschilderten Tatsachen, nämlich erstens daß nur die unreifen Zellen bösartig wachsen, während die ausgereiften zerfallen, und zweitens, daß auch bis weit ins postfetale Leben hinein in dem normalen Nebennierenmark unreife Zellformen nachzuweisen sind (s. oben), erklärt es sich, daß das bösartige Wachstum vom Nebennierenmark aus vorwiegend in den frühesten Jahren auftritt und dann auch bald zum Tode führt. Andererseits macht es verständlich, daß noch in vorgeschrittenem Alter maligne Tumoren entstehen, wenngleich in diesen Altersstufen gutartige Nebennierenmarkgeschwülste mit ausgereiften

Zellformen weit im Vordergrund stehen. Zum ersten Male hat wohl *Blumensaft* klar herausgestellt, daß auch im höheren Alter bösartige Nebennierenmarkgeschwülste auftreten können, und sich damit in Gegensatz zu der bisherigen Auffassung gestellt. Als Ursache betrachtet er „daß Sympathogonienhaufen im „Schlummerzustand“ noch längere Zeit passiv in den Organen liegen bleiben können“. Eindeutige Fälle der Literatur sind allerdings selten, deshalb will ich sie kurz anführen:

Fall von *Barnewitz*. Hier handelt es sich um eine 37jährige Frau mit einem Neuroblastom einer Nebenniere mit Lungen- und Ovarialmetastasen.

Fall von *Blumensaft*. 47jähriger Mann mit einem Neuroblastom beider Nebennieren und Metastasen in paraaortalen Lymphknoten, Nebenhoden und Hoden.

Die anderen angeführten Fälle können wir hier nicht verwerten. Einerseits sind sie unklar. So der Fall von *Schott*, angeführt von *Dietrich* und *Siegmund* im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie von *Henke-Lubarsch*, sonst ohne Originalquelle. Das Alter ist hier sehr unbestimmt angegeben mit „älterem Individuum“. Bei dem von *Capaldi* veröffentlichten Fall handelt es sich um eine 44jährige Frau mit einem Sympathicoblastom der Cervicalganglien, also nicht des Nebennierenmarkes, auch finden sich keine Metastasen. Bei dem Fall von *Küster* ferner handelt es sich ebenfalls um „einen Mann“, dessen Alter also nicht näher genannt werden konnte, bei dem ebenfalls von Metastasen nichts bekannt ist, und „der Tumor gut begrenzt ist“. Auch der in der Reihe der Ausnahmefälle angeführte Fall von *Jaffe*, ein 31jähriger Mann mit einem haselnußgroßen gutartigen Ganglioneurom kann als gutartige Geschwulst keine Berücksichtigung finden.

Es bleiben damit nur 2 Fälle von bösartigen Nebennierenmarktumoren bei älteren Individuen außer dem von uns angeführten, soweit diese in der Literatur zu übersehen waren. Diese Fälle sind aber ganz eindeutig, und bestätigen somit das von uns oben über das Auftreten der bösartigen Tumoren im Nachkindesalter gesagte. Damit wäre dann auch die bisher allgemein gültige Ansicht widerlegt (*Landau*, *Herxheimer*, *Capaldi*), daß die bösartigen Sympathicusgeschwülste von versprengten Keimen abzuleiten, ihre Entstehungszeit also in eine frühe Embryonalperiode zurückzuverlegen und die Bildungsmöglichkeit in einem späteren Lebensalter abzulehnen, die Neuroblastome also als „ausnahmslos kongenitaler Natur“ zu bezeichnen seien.

Aus dem oben Gesagten, wie auch aus allen Fällen der Literatur geht hervor, daß das bösartige Wachstum immer von den unreifsten Stufen ausgeht, das gutartige von den ausgereifteren. Dabei ist es nun einerseits möglich, daß sämtliche Geschwulstzellen auf einer Entwicklungshöhe stehenbleiben, andererseits, wie hier, sich weiter ausdifferenzieren können, dann also verschiedene Stufen nebeneinander vorgefunden werden können. Das wird wohl hauptsächlich eine Frage der Wachstumsintensität sein. Wenn das Wachstum sehr schnell vor sich geht, wie gerade in der ersten Zeit des postfetalen Lebens, so haben die einzelnen Zellen gar keine Zeit mehr vor dem Tode des Individuums sich noch zu differenzieren. Bei älteren Menschen ist die Wachstumsintensität allgemein herabgesetzt, damit vielleicht auch das bösartige Wachstum. Somit ist

der einzelnen Zelle hier vielleicht eher Gelegenheit gegeben, sich zu differenzieren. Daher auch die Feststellung, daß „bei Erwachsenen keine reinen Sympathogoniome bekannt“ sind (*Blumensaat*). Gewiß werden hier auch noch andere Momente (örtliche Gewebsernährung usw.) eine Rolle spielen.

Schließlich scheint es uns nicht nötig, eine irgendwie fehlerhafte Anlage für das bösartige Tumorwachstum anzuschuldigen. Dauert doch die Ausbildung des Nebennierenmarkes bis weit ins postfetale Leben an und finden sich selbst im ausgebildeten normalen Mark noch unreife Zellformen, von denen das bösartige Wachstum ausgehen könnte. Die speziellen Ursachen für das bösartige Wachsen im Einzelfalle zu finden, wird wohl ebenso dunkel bleiben wie bei fast allen anderen bösartigen Geschwülsten.

Zusammenfassung.

1. Es wird ein Sympathicoblastom der rechten Nebenniere mit Metastasen bei einem 25jährigen Mann beschrieben.
 2. Die besondere histologische Struktur — Auftreten von Sympatogonien bis reifen Nervenzellen — wird hervorgehoben und im Zusammenhang mit der vorliegenden Literatur erörtert.
 3. Bösartige Nebennierenmarktumoren sind unter Berücksichtigung einer mehr oder weniger stark hervortretender Zellart verschieden benannt worden. Keine der Benennungen ist befriedigend. Es wird vorgeschlagen, diese Tumoren überhaupt nur als Sympathicoblastome zu bezeichnen.
-

Literaturangaben.

- Barnewitz*: Frankf. Z. Path. **26**, 317. — *Berblinger*: Münch. med. Wschr. **1917 II**. — *Blumensaat*: Virchows Arch. **269**, 431. — *Büllerberg*: Virchows Arch. **268**, 300. — *Capaldi*: Frankf. Z. Path. **35**, 83. — *Dietrich u. Siegmund*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 8. — *Esser*: Inaug.-Diss. Köln 1925. — *Herwig*: Inaug.-Diss. München 1917. — *Herzheimer*: Beitr. path. Anat. **57**, 112. — *Jaffé*: Beitr. path. Anat. **65**, 363. — *Katzenstein*: Virchows Arch. **286** 42. — *Kaufmann*: Beitr. path. Anat. **2**, 1007 (1922). — *Koelliker*: Handbuch der Gewebelehre. — *Küster*: Virchows Arch. **180**, 117. — *Landau*: Frankf. Z. Path. **11**, 83. — *Matzdorf*: Virchows Arch. **266**, 416. — *Mittelbach u. Szekely*: Frankf. Z. Path. **47**, 517. — *Noetzel*: Frankf. Z. Path. **52**, 511. — *Rinscheid*: Virchows Arch. **297**, 508. — *Schott*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Bd. 8, S. 1044. — *Zuckerkandl*: Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen, S. 173.
-