

(Aus Dr. F. G. Gades Institut, Bergen (Norwegen), pathologisch-anatomische Abteilung [Vorstand: Dr. Einar Hval].)

Über extramedulläre Myelopoese bei den embryonalen Adenosarkomen (Wilms'sche Tumoren).

Von
Magne Svendsen.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 12. September 1940.)

Unter dem Namen „embryonale gemischte Adenosarkome“ sammelte *Birch-Hirschfeld* im Jahre 1898 eine Reihe von eigentümlichen Geschwülsten, die beim Menschen hauptsächlich in den Nieren gefunden wurden. Wegen ihrer verschiedenen Struktur und ihres mannigfaltigen histologischen Bildes waren diese Geschwülste früher unter verschiedenen Namen beschrieben worden, z. B. als Rhabdomyome, Sarkome, Carcinome, Teratome usw. *Eberth* lieferte die erste genauere Beschreibung im Jahre 1872. Nachdem *Wilms* im Jahre 1899 seine Monographie über die Mischgeschwülste der Niere veröffentlicht hatte, ist sein Name an diese Tumoren geknüpft.

Makroskopisch findet man diese Tumoren in den Nieren gelegen, gewöhnlich von einem Saum Nierengewebe wechselnder Breite umgeben. In der Regel ist der Tumor durch eine Bindegewebekapsel von dem Nierengewebe getrennt. Das Wachstum soll langsam sein, solange die Nierenkapsel nicht durchbrochen ist, später aber wachsen die Geschwülste außerordentlich schnell, und metastasieren nach dem Durchbruch.

Nach *Warner* sind 20,4% aller bei Kleinkindern beobachteten Gewächse Nierentumoren, die somit als die gewöhnlichsten Geschwülste im Kleinkindalter hervortreten. Über ihre Häufigkeit geben *Dean* und *Pack* an, daß sie in den Jahren 1917—1927 unter 16 565 malignen Geschwülsten 16 Adenosarkome gefunden haben, somit 0,096%. Die Verteilung unter beiden Geschlechtern ist gleich. In den größeren Sammelarbeiten wird das durchschnittliche Alter der Kranken auf ungefähr 3 Jahre angegeben, nach dem 7. Lebensjahr ist das Auftreten dieser Tumoren eine Seltenheit, obschon die Geschwülste auch bei Erwachsenen gefunden wurden bis zum 57. Lebensjahr.

Bei der mikroskopischen Untersuchung findet man in den meisten dieser Geschwülste ein sehr zellenreiches Gewebe als Hauptbestandteil des Tumors. In diesem sieht man drüsähnliche Bildungen eingebettet, mitunter findet man auch wechselnde Mengen verschiedener Arten Bindegewebe, glatte Muskelzellen, und in den letzten Jahren behaupten mehrere Untersucher, Nervenelemente gefunden zu haben. Vielmehr als ihre

Seltenheit hat das variierende Bild und der wechselnde Befund in den verschiedenen Geschwülsten ein besonderes Interesse für ihre Genese erweckt. Die in *Gades* Institut gefundenen Tumoren dieser Art sind zwar nur drei. Nachdem es aber gelang in allen drei Gewächsen extramedulläre Myelopoese nachzuweisen, kann dieser Nachweis uns hoffentlich einen Schritt näher an die Lösung der Frage ihres Ursprungs bringen.

In den meisten veröffentlichten Fällen hat man als den regelmäßigesten Befund am Tumor ein sehr zellenreiches Gewebe mit runden bis polygonalen hyperchromatischen Kernen gefunden. Von den meisten wird dieses Gewebe als das undifferenzierteste angesehen. Der Zellenreichtum ist bisweilen so groß, daß das Aussehen an ein Rund- oder Spindelzellsarcom erinnert. Am häufigsten findet man drüsenaartige Bildungen in diesem Gewebe eingebettet. Die Beziehung zwischen diesen Bildungen und den rundzellsarkomähnlichen Herden ist durchaus umstritten. Die meisten sind der Ansicht, daß die oft zu beobachtende rosettenartige Anordnung der Zellen in den Herden eine beginnende Drüsenbildung darstellt. Die drüsenaartigen Bildungen findet man am meisten als ein mehr oder weniger hoch differenziertes Drüsengewebe vertreten. In den am höchsten entwickelten findet man ein deutliches Lumen von in der Regel einschichtigem Zylinderepithel bekleidet. Die Zylinderzellen haben einen basal liegenden Kern, und sind gegen das Lumen scharf abgegrenzt, oft sieht man auch eine Basalmembran. In anderen Drüsenbildungen ist das Lumen von mehr kubischen Zellen begrenzt, an weiteren Stellen haben die Bildungen kein deutliches Lumen, sondern ein helleres Zentrum, um welches zylinderförmige oder kubische Zellen häufig in mehreren Schichten geordnet zu sehen sind. An wieder anderen Stellen gehen die „Drüsenzellen“ sehr oft mit diffusen Grenzen in die umgebenden Zellen über. Manche Untersucher haben an Nierenglomeruli erinnernde Bildungen beobachtet, und die drüsenaartigen Bildungen meistens als Anlagen von Nierengewebe aufgefaßt.

Andere Gewebsarten sind nicht immer zu finden, und ihr Auftreten ist jedenfalls viel weniger konstant. Am häufigsten vertreten sind verschiedene Bindegewebsformationen. Man hat fast alle Arten und Entwicklungsstufen gefunden, teils embryonales Gewebe, teils gewöhnliches lockeres oder festes fibrilläres Bindegewebe, elastische Fasern, Fettgewebe und einige Male Inseln von embryonalem Knorpel und von Knochengewebe. *Ribbert* fand im Jahre 1892 neuroepithiale Bildungen. *Busse* beschrieb Ganglienzellen. In der letzten Zeit haben *Harbitz* und *Masson* Bildungen beobachtet, die sie als nervöse Elemente auffassen.

Die verschiedenen Hypothesen, die aufgestellt wurden um die Genese dieser Tumoren zu erklären, kann man grob in zwei Gruppen teilen. Die einen sind der Ansicht, daß der Tumor von den Nierenanlagen stammt, die anderen meinen, daß die Geschwulst keimnierenfremden eingesprengten Gewebsteilchen zuzuschreiben ist.

Cohnheim erklärte die Tumoren durch Aberration eines noch nicht differenzierten Blastems. *Birch-Hirschfeld* brachte sie in Zusammenhang mit dem *Wolfschen* Körper. *Muus* und *Busse* leiten die Geschwülste von Zellen der Urniere ab. *Wilms* sah das renale Blastem als Quelle an, indem er die Mischgeschwülste aus mesodermalen, noch nicht differenzierten Anlagen ableitete. In der letzten Zeit sind *Dean* und *Pack* derselben Ansicht, sie meinen daß die mehr oder weniger fortgeschrittenen Differenzierung von dem Entwicklungsstadium des Embryos im Momente der Entstehung des Tumors abhängig sei. Nach *Geschickter* und *Widenhorn* sind die Tumoren „eine neoplastische Überbreitung von den normalen Entwicklungsprozessen, die in den Wachstumsgebieten des Nierenparenchyms im spätenbryonalen Leben stattfinden“. *Nicholson* meint, daß sie „die physiologische Evolution eines somatischen Gewebes nach einem a-normalen Stimulus darstellen, zu einer Zeit, wo das Wachstum aktiv ist und die Differenzierung anfängt. Sie unterscheiden sich von dem sich entwickelnden Organ dadurch, daß das Wachstum fortschreitet und die Differenzierung aufhört“. Auf der anderen Seite deutete *Ribbert* die Möglichkeit an, daß ein Teil der Drüsen als neuroepithiale Bildungen aufzufassen sind. *Harbitz* meint, daß die Tumoren vielleicht maligne Neuroblastome sind. *Masson* nimmt an, daß die Geschwülste aus zwei Keimblättern stammen, und daß „die nervöse und die renalen Elemente sich aus einem gemeinsamen Blastem entwickeln“. Andere erinnern an die Entdeckung der „Organisatoren“ von *Speman*, wonach gewisse Teile des Embryos sich zu ihren neuen Umgebungen nicht adaptieren, falls sie in eine mehr indifferente Partie des Embryos transplantiert werden, dagegen ihren eigenen Charakter beibehalten und sogar andere Zellen zwingen, ihrer Entwicklungsrichtung zu folgen.

Wie schon früher erwähnt, gelang es, in unseren drei Tumoren eine extramedulläre Myelopoese nachzuweisen, ein Befund der früher nicht beschrieben ist. Eine solche Myelopoese ist ja bei leukämischen Zuständen keine Seltenheit. Von diesen mit Leukämie verbundenen Fällen abgesehen, sind aber die Angaben über extramedulläre Myelopoese ziemlich sparsam. Die Fundorte sind erstens Leber, Milz und Lymphknoten, zweitens Nierenbecken, drittens das retroperitoneale Fettgewebe. Andere Lokalisationen sind außerordentlich selten. *Askanazy* fand myeloide Veränderungen in Leber und Milz zweier junger Erwachsener, die an Carcino^ma ventriculi mit Knochenmarksmetasen gestorben waren. In Leber, Milz und Lymphknoten haben mehrere Verfasser extramedulläre Myelopoese bei anämischen Patienten gefunden (*Schatloff*, *Petri*, *Fischer*, *Dieballa*, *Emil-Weil*, *Pissavy* und *Thibout*, *Vaquez*, *Aubertin*, *Draper* u. a.). Ferner haben *Weil*, *Hirschfeld*, *Wolf*, *Sternberg*, *Meyer* und *Heineke*, *Kurpyj* u. a. die Anwesenheit von Myelopoese in Leber, Milz und Lymphknoten bei Patienten nachgewiesen, die an Infektionskrankheiten gestorben waren.

Sternberg u. a. haben die Ansicht vertreten, daß die Milz schon unter normalen Umständen myeloide Elemente enthält. *Ssolowjew* berichtet über den Befund von blutbildendem Gewebe in den Leberadenomen zweier 4 und 10 Monate alten Kinder. Er weist auf andere Untersucher hin, die ähnliche Befunde gemacht haben. *Petri* fand bei einem 56jährigen Mann mit Polycytämia vera Knochenmarksgewebe in Leber, Milz, und auch in dem peri-suprarenalem Fettgewebe, ferner beschreibt sie bei 40 an bakteriell-toxischen Krankheiten gestorbenen Patienten, erbsengroße Knötchen mit hämobilastischen Bezirken im retroperitonealen Fettgewebe. *Herzenberg*, *Gierke*, *Saleby* haben Knochenmarksgewebe in der Regio suprarenalis bei

Erwachsenen beschrieben. *Cone* fand solches Gewebe in den Tonsillen in Verbindung mit Knochenmetaplasie, *Bunting* fand dieses Gewebe in einer verkalkten Aorta. *Blaisdell* berichtet über blutbildendes Gewebe in einem Tumor der retroperitoneal hinter dem Mesosigmoideum gefunden wurde. *Brannan* gibt an, daß er bei drei Neugeborenen Tumoren mit extramedullärer Myelopoese in den Ligamenta lata gefunden hat, bei einem vierten Neugeborenen fand er solches Gewebe in der Mammagegend und endlich bei einer 27jährigen Frau blutbildendes Gewebe in Leber, Milz, Parametrien und Nierenbecken. *Wude* beschreibt solches Gewebe in der Pleura und Milz eines Erwachsenen. *Weill* berichtet über myeloides Gewebe in der glatten Muskulatur zweier Portiocarcinome.

Außer dem erwähnten Befunde von extramedullärer Myelopoese im Nierenbecken einer 27jährigen Frau, gibt *Brannan* ferner an, daß er bei einem 8 Monate alten Kinde Tumormassen in beiden Nierenbecken gefunden hat, die alle Knochenmarks-elemente enthielten. Man fand im letzteren Falle auch ähnliche Massen in der Falx cerebri. *Faucett* und *Baycott* fanden bei einem 24 Monate alten Kinde die beiden Nierenhili von aktivem blutbildendem Gewebe gefüllt. *Herzenberg* beschreibt bei einem 23 Monate und bei einem 24 Monate alten Kinde Blutbildung in Leber und Milz. In beiden Fällen fand er rote Tumormassen in den Nierenhili, die aus myeloplastischem Gewebe bestanden. *Schultze* berichtet über denselben Befund bei einem 17 Monate alten Kind, *Tanaka* fand ebenfalls bei einem 21 Monate alten Kind im Nierenhilus rote, aus myeloplastischem Gewebe bestehende Tumormassen. *Tixer* beschreibt bei einem 10 Monate alten Kind ähnliche blutbildende Tumormassen im Nierenhilus. In seinem Falle gab es auch in dem Nierengewebe Hämato-poese. *McKenzie*, *Browning* und *Dunn* fanden bei einem 9 Monate alten Kind das an Bronchopneumonie gestorben war, in beiden Nierenhili große Massen rotes Ge-webe, das alle die im blutbildenden Knochenmark vorkommenden Elemente ent-hielt. Ähnliche Herde fanden sie auch entlang der Gefäße im Nierengewebe. Sie fanden ferner bei einem 20 Monate alten Kinde ebenfalls im Nierenhilus rote Massen von Knochenmarksgewebe. Die Angaben von *Forbes*, *Koplik* und *Weber* über rote Tumormassen im Nierenbecken gehören vielleicht auch hierher. *Mandelstamm* be-schreibt Hämopoese im Nierenbecken als zufälligen Befund bei einem tuberkulösen Meerschweinchen. *Hofstätter* und *Schnitzler* fanden bei einer Frau blutbildendes Gewebe in einem großen retroperitonealen Tumor, der mit dem Nierenbecken zu-sammenhing, das sie als die eigentliche Ursprungsquelle des Tumors betrachteten.

Auch die Ergebnisse der experimentellen Medizin deuten eine Sonder-stellung des Nierenbeckens an, wo es sich um extramedulläre Myelopoese handelt. *Frattin* und *Sacerdotti* zeigten im Jahre 1902, daß eine Myelo-poese im Nierenbecken des Kaninchens sich sehr leicht durch Ligatur der Nierenarterien hervorrufen läßt, und dieser Befund konnte von *Maximow*, *Slivinsky* und *Ssyssojew* nur bestätigt werden. Nach Einspritzung von Giften, nach Blutentnahme u. a. findet man blutbildendes Gewebe zuerst in der Milz, dann in Leber und Lymphknoten, und dann in anderen Organen, und zwar besonders im Nierenhilus (*Matsunaga*, *Dominici* u. a.). Der Befund von extramedullärer Myelopoese in Leber, Milz und Lymph-knoten ist vielleicht leichter zu verstehen, wenn man die Rolle dieser Organe während der Entwicklungszeit und ihre nahe Verwandtschaft mit dem Blute berücksichtigt. Wenn aber von diesen Stellen abgesehen wird, dann fällt um so mehr das häufige Vorkommen von Myelopoese in den Nierenbecken ins Auge. Entweder man versucht, diese Myelopoese durch kompensatorische Hypertrophie, durch Stase, toxische Einwirkung

oder anderes zu erklären, dann muß man jedenfalls annehmen, daß sich im Nierenhilus myelopotente Zellsysteme finden. Nach *Maximow* findet man die Myelopoese hauptsächlich in dem Nierenbecken, zweitens ringsum die Gefäße in den Markstrahlen, d. h. also *in dem excretorischen, aus dem Pronephros entstandenen Teil der Nieren*. Der sezernierende Teil hat bekanntlich einen anderen Ursprung (*Broman, Brachet*). Von den meisten Verfassern wird diese extramedulläre Myelopoese mesenchymalen Zellresten zugeschrieben. Im jungen Embryo findet man Pronephros und die Blutinseln dicht nebeneinander, und die myelopotenten Eigenschaften des Nierenhilus dürfen wohl in dieser nahen Verwandtschaft ihre Erklärung gefunden haben. Es muß jedoch erwähnt werden, daß während den Blutinseln allgemein eine Erythropoese zugeschrieben wird, keineswegs Einigkeit über die Entstehung der weißen Blutkörperchen im Embryonalleben herrscht.

Eigene Untersuchungen.

Von den drei Fällen von *Wilms-Tumoren*, die an *Gades* Institut eingeschickt worden sind, wurden Präparate aus verschiedenen Teilen der Tumoren hergestellt, nämlich sowohl von den härteren und weicheren Partien in den zentralen Teilen der Tumoren, als auch von den Grenzgebieten zwischen Tumor und dem anscheinend normal aussehendem Nierengewebe. Die Schnitte sind in der üblichen Weise mit Hämatoxylin-Eosin (H.-E.) gefärbt worden. Außerdem wurden aus sämtlichen Präparaten sowohl nach *van Gieson* (v.G.) gefärbte als auch nach *Perdrau* silberimprägnierte Schnitte hergestellt. Endlich wurden nach *Pappenheim* gefärbte Schnitte angefertigt.

Fall 1. William S., 3 Jahre alt. Präd.-Nr. 487/1936. Bei der Operation hatte man einen mannskopfgroßen Tumor in der linken Niere gefunden. Im Institut wurden die eingeschickten nuß- bis wallnußgroßen Gewebsstückchen untersucht. Die Oberfläche ist unregelmäßig, die Schnittfläche graurot mit einzelnen gelbweißen Streifen. Makroskopisch findet man nur wenig erkennbare Nierensubstanz.

Mikroskopisch findet man ein verschiedenes Bild in den verschiedenen Teilen der Präparate. Größtenteils sieht man ein maschenartiges Bindegewebe mit Zellen und Kernen von wechselnder Größe und Form. Die Kerne sind rund, oval bis mehr langgestreckt mit einzelnen Mitosen, die Farbe ist keine besonders dunkle bei H.E. Die Zellen sind durch graurötlich gefärbte Ausläufer verschiedener Breite miteinander verbunden. In v.G.-Schnitten findet man die Kerne dunkel grüngrau, das Protoplasma ist gelbgrün gefärbt und die Ausläufer hell graugrün. In *Perdrau*-Schnitten zwischen den Zellen ein außerordentlich feines Netzwerk von Fibrillen, deren Kaliber stark wechselnd ist, von sichtbaren grauschwarzen bis ziemlich groben braunschwarz gefärbten Bündeln. In dem Maschengewebe ist ferner eine wechselnde Anzahl Zellen mit teils kleinen runden, teils größeren ovalen Kernen, die mit H.E. dunkler gefärbt werden. Das Protoplasma dieser Zellen wird mit v.G. graugrün gefärbt. Endlich sieht man einige polynukleäre Granulocyten und an einzelnen Stellen zahlreiche rote Blutkörperchen. Die Anzahl der Zellen im Maschengewebe variiert stark, an einigen Stellen ist der Zellenreichtum sehr groß, mit Zellen und Kernen wechselnder Größe und Form. In diesen Bezirken nehmen die Zellen in

v.G.-gefärbten Schnitten ein mehr epitheliales Aussehen an. Sowohl in dem losen Maschengewebe als auch in diesen dichteren Herden kompakte Knoten von epithelialähnlichen Zellen mit verhältnismäßig großen, hell gefärbten Kernen und nach v.G. graugrünem Protoplasma. In diesen Knoten an einigen Stellen nur 6—8, an anderen große Anhäufungen von Zellen, die ziemlich gut begrenzt sind, und die von einem Kreis bindegewebshähnlicher Zellen mit kleineren Kernen umgeben sind. In einigen von diesen Knoten, den kleineren wie den größeren, sieht man in der Mitte einen kleinen Hohlraum. An anderen Stellen größere Hohlräume, um welche die Zellen rosettenartig in mehreren Schichten geordnet sind. An wieder anderen Stellen gibt es teils ganz kleine, teils größere Hohlräume, die von einer einschichtigen Reihe zylinderepithelialähnlicher Zellen ausgekleidet sind, diese sind wieder von einer Reihe bindegewebsartiger Zellen umgeben. Man findet ferner Hohlräume, die von kubischen bis niedrigen epithelialähnlichen Zellen ausgekleidet sind, die letzteren sind teils von bindegewebsartigen Zellen umgeben, teils von Zellen mit langen spulformigen Kernen. Diese Zellen sind in v.G.-gefärbten Schnitten glatter Muskulatur sehr ähnlich.

An anderen Abschnitten der Präparate ist Bindegewebe mit verhältnismäßig wenigen Kernen und mit reichlicher Intercellularsubstanz, die mit v.G. rot gefärbt wird, und worin man kollagene und elastische Fibrillen findet. Auch in diesen Partien Hohlräume wechselnder Größe, die teils mit kubischen, teils mit ganz niedrigen epithelialähnlichen Zellen ausgekleidet sind, und die von einer bindegewebsartigen Kapsel umgeben sind, welche glatte Muskelzellen enthält.

In den Präparaten von den Tumor-Nierengrenzpartien gibt es vereinzelte Glomeruli und Tubuli, in einem stellenweise lockeren, stelleweise zellenreichen Bindegewebe eingelagert. Daneben einige drüsenaartige Hohlräume. Von den Gebieten in jenen Gegenden abgesehen, gelang es nirgends Nierelemente zu finden.

Auch nervöse Elemente waren nicht zu finden.

Die Gefäßversorgung des Tumorgewebes ist eine sehr reichliche. Die meisten Gefäße sind mehr oder weniger mit Blut gefüllt, bestehend aus roten Blutkörperchen, einigen Normoblasten und einer wechselnden Menge polynukleärer Granulocyten. Andere Hohlräume, die wie Gefäße aussehen, sind entweder leer, oder mit einer strukturlosen, kolloidähnlichen Masse gefüllt. Einige von den mit kubischen oder zylinderepithelialähnlichen Zellen ausgekleideten Hohlräume sind ebenfalls von dieser strukturlosen Masse gefüllt. In anderen einige wenige polynukleäre Granulocyten, in anderen wieder sieht man große Haufen dieser Zellen und Zellen mit ziemlich großen, runden Kernen. Jedoch findet man in der Umgebung keine entzündungsartige Infiltration, keine Blutung oder Zeichen einer Nekrose. Nach Färbung mit *Pappenheim* lassen sich diese Einschlüsse als eine Mischung von neutrophilen, polynukleären Granulocyten, stabförmigen und jungkernigen Neutrophilen und einigen unzweifelhaften neutrophilen Myelocyten differenzieren.

In dem lockeren Maschengewebe findet man nach *Pappenheim*-Färbung teils zerstreut, teils in Haufen gesammelte neutrophile polynukleäre Granulocyten, daneben einige neutrophile Myelocyten. Einige der letzten zeigen Mitosen. Ferner einige große Zellen mit polychromen Protoplasma und großen dunkel gefärbten Kernen. Diese Zellen hauptsächlich in der Nähe von den obenerwähnten zellenreichen Herden. An einigen Stellen in umschriebenen Bezirken Anhäufungen von basophil granulierten Zellen. Unter diesen nicht nur reife Zellen von dem aus dem Blute bekannten Aussehen, sondern auch Myelocyten und einige Zellen mit großen Kernen mit Vakuolen. An anderen Stellen Haufen von ziemlich gleichmäßig großen Zellen von der Größe eines roten Blutkörperchens. Das Protoplasma ist wie rote Blutkörperchen gefärbt, die Kerne sind wechselnder Größe und dunkel gefärbt. In der Umgebung eine wechselnde Menge roter Blutkörperchen von gewöhnlichem Aussehen.

Fall 2. Gudrun N.. 3½ Jahr alt. Präp. Nr. 14/1911. Keine näheren Angaben über die Befunde bei der Operation.

$17 \times 17 \times 13$ cm großer, ziemlich weicher Tumor mit einer scharf begrenzten Bindegewebeskapsel. Zu der einen Seite sieht man makroskopisch einen schmalen Saum von Nierengewebe, das von dem Tumor einigermaßen gut abgrenzbar war. Auf Schnitten zeigt die Geschwulst teils ziemlich feste, teils ganz weiche Partien von weißgrauer Farbe. Hier und da Hämorrhagien und schleimartige Gebiete. Der Tumor ist von einer derben Kapsel umgeben, die größtenteils von der Geschwulst leicht ablösbar ist. Anscheinend hat der Tumor an keiner Stelle diese Kapsel durchbrochen.

Mikroskopisch findet man in den Schnitten, die aus dem Gebiete in der Nähe des normal ausschenden Nierengewebes entnommen sind, daß die Begrenzung keineswegs besonders scharf ist, sondern daß das Tumorgewebe die benachbarten Nierengebiete infiltriert. Auf der anderen Seite und nur hier, einige Tubuli und Glomeruli in den Tumormassen eingelagert.

Der Tumor selbst besteht aus einem äußerst zellreichen Gewebe, das von ziemlich kleinen Zellen mit rundlichen bis spindelartigen Kernen aufgebaut ist. Die Zellen sind meistens in ziemlich groben Bündeln geordnet, die sich in allen Richtungen kreuzen. In v.G.-gefärbbten Schnitten sind die Kerne graugrün, die Protoplasma gelbgrün, und zwischen den Zellreihen überall feine, rotgefärbte Fibrillen. Nach *Perdrau*-Färbung zwischen den Zellen ein verästeltes Netzwerk von schwarzen bis braunen, teilweise geschlängelten Fibrillen wechselnder Größe. Besonders zahlreich sind diese Fibrillen in den relativ zellärmeren Bezirken, und um die Hohlräume herum. Die Hohlräume nur in verstreuten Gruppen. An einigen Stellen ganz kleine Hohlräume, die von einer Zellreihe von 6–8 ziemlich unregelmäßigen Zellen umgeben sind. An anderen Stellen sieht man größere bis ganz große Hohlräume, die mit einer einschichtigen, zylinderepithelialähnlichen Zellenreihe ausgekleidet sind, und die meistens von einer Reihe bindegewebartiger Zellen umgeben sind. Diese Hohlräume sind größtenteils mit einer strukturlosen, kolloidartigen Masse gefüllt. Sowohl die größeren als auch die ganz kleinen Hohlräume sind an einigen Stellen von kubischen, an anderen Stellen von ganz flachen epithelialähnlichen Zellen ausgekleidet. Vereinzelt auch Herde von rosettenartig geordneten Zellen mit epithelialem Aussehen.

In dem strukturlosen Inhalt der Hohlräume sind hier und da einige poly-nukleäre Granulocyten, ferner Zellen mit ganz kleinen runden, dunkel gefärbten Kernen, und einige größere Zellen mit großem hellgefärbtem Kern. Nach *Pappenheim*-Färbung lassen sich diese Zellen als Normoblasten und Myelocyten identifizieren. Bei gleicher Färbung findet man besonders in den mehr locker gebauten Partien, Gruppen von neutrophilen Granulocyten und Myelocyten. An anderen Stellen zahlreiche rote Blutkörperchen und unter ihnen zerstreut Erythroblasten in verschiedenen Entwicklungsstadien. Stellenweise waren braune Pigmentniederschläge zu sehen. Die Gefäßversorgung des Tumors war überall eine sehr reichliche.

Fall 3. Ingeborg M., 21 Jahre alt. Präp.-Nr. 317/1940. Bei der ärztlichen Untersuchung hatte man einen Tumor in der Nierengegend gefunden. Das Präparat bestand aus $7 \times 10 \times 20$ cm großem nierenförmigen Tumor, der von einer schwer ablösaren Kapsel umgeben war. Im Schnitte findet man nach der einen Seite hin



Abb. 1. Fall 2 (Vergr. 260:1). Mit kubischen und niedrigen epithelialähnlichen Zellen ausgekleideten Hohlräume.

Nierengewebe von gewöhnlichem Aussehen, ungefähr $\frac{1}{3}$ der Niere entsprechend. Der Tumor besteht aus einer chokoladebraunen weichen Masse, worin man einige gelbweiße Streifen von ziemlich derber Konsistenz findet. In den peripheren Abschnitten bis feigengroße Partien von Nierengewebe unter der Kapsel. Die zentralen Nierenteile mit dem Nierenbecken waren dagegen von Tumormassen völlig ersetzt.

Mikroskopisch bildet sich in den verschiedenen Präparaten ein verhältnismäßig gleichartiges Bild. Die Zellen liegen in Haufen und wirbeln dicht zusammen, die Kerne sind rundlich bis oval und zeigen zahlreiche Mitosen. Die zellenreichen Partien sind voneinander getrennt durch Streifen von Bindegewebe wechselnder Breite. Das Bindegewebe ist teils lockeres kollagenes, teils findet man eine schleimige Intercellularsubstanz. Die Kerne sind rund bis spulförmig bis polygonal und von stark varierender Größe. Sowohl in dem Bindegewebe als auch in den zellenreichen



Abb. 2. Fall 3 (Vergr. 260/1). Oben Präcapillare, unten ein mit niedrigen Zellen ausgekleideter Hohlräum.

Abschnitten Hohlräume verschiedener Größe, von ganz kleinen bis ziemlich großen. Einige sowohl der größeren als der kleineren Hohlräume sind von hohen zylinderepithelähnlichen Zellen ausgekleidet, die eine deutliche Basalmembran haben. Andere Hohlräume zeigen kubische Zellen, und wieder andere sind von ganz flachen epithelähnlichen Zellen gekleidet. Die meisten Hohlräume sind von einem Ring bindegewebsartiger Zellen umgeben. Größtenteils sind die Hohlräume leer, einige aber sind von einer strukturlosen Masse gefüllt. Einige von den mit kubischen epithelähnlichen Zellen ausgekleideten Hohlräumen sind mit Blut gefüllt.

Nach v.G.-Färbung werden die Kerne in den zellreichen Partien grau gefärbt, die Protoplasma gelbgrau. Im schleimartigen Bindegewebe ist der größte Teil der Intercellularsubstanz gelblich gefärbt, an anderen Stellen findet man zahlreiche feinste geschlängelte rotgefärbte Fibrillen. Nach Perdrau-Färbung im Gewebe zahlreiche geschlängelte Fibrillen von stark wechselnder Größe, schwarz bis tiefbraun gefärbt. Ringsum die Hohlräume ein deutliches Gitterwerk von verästelten braunschwarzen Fibrillen.

Nach Pappenheim-Färbung sind sowohl in den zellenreichen Abschnitten, als auch im Bindegewebe polynukleäre Granulocyten zerstreut. In dem lockeren Bindegewebe zahlreiche stabkernige und jungkernige neutrophile Granulocyten und einige Myelocyten. Stellenweise Sammlungen von basophil granulierte Zellen, und zwar ein Gemisch von reifen Leukocyten mit kleblattähnlichem Kern, von Myelocyten, wovon einige Mitosen zeigen, und von sehr großen Zellen mit großen Granula und großem locker gebautem Kern mit Vakuolen. Endlich in Herden im Tumorgewebe zerstreut rote Blutkörperchen und unter ihnen zahlreiche Erythroblasten. Die Gefäßversorgung ist sehr reichlich.

Trotz gewisser Verschiedenheiten hat man doch den Eindruck, daß der Aufbau der drei Tumoren ziemlich gleichartig ist. Als Hauptbestandteil liegt ein sehr zellenreiches Gewebe vor, das sarkomähnlich ist. Sowohl nach v.Gieson-Färbung als nach Perdrau-Färbung findet man zwischen den

Zellen mehr oder weniger deutliche Fibrillen, die an die eines embryonalen Bindegewebes erinnern. Diese zellenreichen Partien sind durch Bindegewebszüge verschiedener Breite getrennt. Das Bindegewebe ist an einigen Stellen schleimig, an anderen Stellen kollagen, und an einigen Stellen findet man elastische Fasern. Die zellenreichen Gebiete gehen ohne scharfe Grenzen in das Bindegewebe über.

In den sarkomähnlichen Herden findet man nach den verschiedenen Färbungen dichte Knoten von epithelial aussehenden Zellen. Sowohl in diesen Knoten, als auch zerstreut in dem sarkomartigen Gewebe und in den Bindegewebsbündeln sind Hohlräume, die alle Übergänge zwischen ganz kleine nur von 6—8 Zellen umgebene und große ziemlich weite Hohlräume zeigen. Sie sind an einigen Stellen von zylinderepithelähnlichen, an anderen von mehr kubischen und an wieder anderen Stellen von niedrigen bis ganz flachen Zellen ausgekleidet. Besonders im Bindegewebe sieht man die Hohlräume teils von bindegewebsartigen Zellen, teils von glatter Muskulatur ähnlichen Zellen umgeben.

Von den meisten Verfassern werden die Hohlräume mit den Nierenanlagen in Zusammenhang gebracht. Diese Erklärung ist wohl als die wahrscheinlichste anzusehen, wenn es sich um die mit zylinderepithelähnlichen und mit kubischen Zellen ausgekleideten Hohlräume handelt. Es gibt aber auch besonders in den bindegewebsartigen Partien der Tumoren Hohlräume verschiedener Größe, die mit niedrigen bis ganz flachen Zellen ausgekleidet sind, und die von einem Ring teils bindegewebsähnlichen, teils glatter Muskulatur ähnlichen Zellen umgeben sind. Diese Hohlräume findet man teils leer, teils sind sie von einer strukturlosen Masse und teils mit Blut gefüllt. Eine scharfe Grenze zwischen diesen Hohlräumen und den Gefäßen zu ziehen, ist außerordentlich schwierig, und *ein Teil der Hohlräume ist vielleicht besser als Gefäßanlage anzuschen*. In unseren drei Fällen war die Gefäßversorgung sehr reichlich, und in der Literatur wird von den meisten Verfassern der Gefäßreichtum dieser Geschwülste unterstrichen.

Nach Pappenheim-Färbung der Schnitte, waren in unseren drei Geschwülsten sowohl rote Blutkörperchen als auch zahlreiche Erythroblasten zu sehen. Dieser Befund kann wohl kaum anders als eine extramedulläre Erythropoese gedeutet werden. Diese Blutkörperchen finden

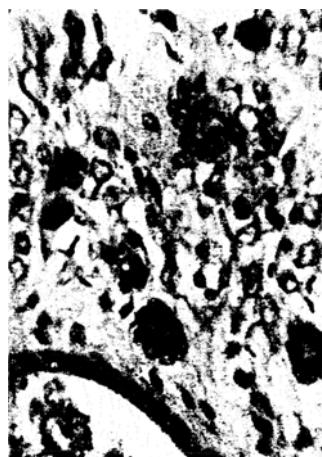


Abb. 3. Fall 1 (Vergr. 360/1).
Knoten von epithelialähnlichen Zellen, ein Myeloblast, Myelocyten, polymorphe Granulocyten, Pappenheim-Färbung.

man hauptsächlich in der Nähe der gefäßähnlichen Hohlräume in den bindegewebsartigen Partien der Tumoren. Man konnte daraus die Schlußfolgerung ziehen, daß in den Adenosarkomen Elemente zu finden sind, deren Ursprungsquelle in den embryonalen Blutinseln zu suchen ist.

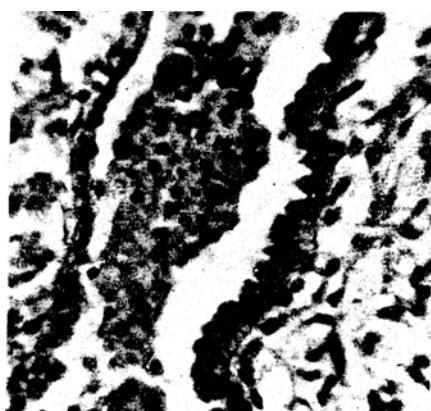


Abb. 4. Fall 2 (Vergr. 360:1). Hohlräum auf der einen Seite mit flachen, auf der anderen Seite mit zylindrischen Zellen ausgekleidet. Im Inhalt reife und unreife Blutzellen. *Pappenheim-Färbung*.

dem Ausführungssystem der Nieren zu entstehen. Wenn wir die Theorie von *Wilms* annehmen, so

Wie früher erwähnt hat man in der Literatur versucht, die extramedulläre Myelopoese im Nierenbecken durch die Anwesenheit mesenchymaler Zellen zu erklären. Sowohl die Sektionsbefunde als auch besonders die Ergebnisse der experimentellen Medizin zeigen, daß das Vorkommen solcher mesenchymaler Zellen in den Nieren keine Seltenheit sein kann. Ferner deuten die Fundorte daran, daß diese Zellen besonders in unendifferenzierten mesenchymalen Zellen. Der Befund dieser Tumoren im Niereninnern und unser Nachweis von blutbildendem Gewebe in drei dieser Geschwülste machen die Ansicht nicht unwahrscheinlich, daß ein inniger Zusammenhang zwischen den mesenchymalen Zellen besteht, die unter gewissen Bedingungen zu einer Geschwulst entarten, und die unter anderen Umständen ein ortsfremdes, blutbildendes Gewebe hervorbringen können. Die Adenosarkome waren dann in Verbindung mit dem Ausführungssystem der

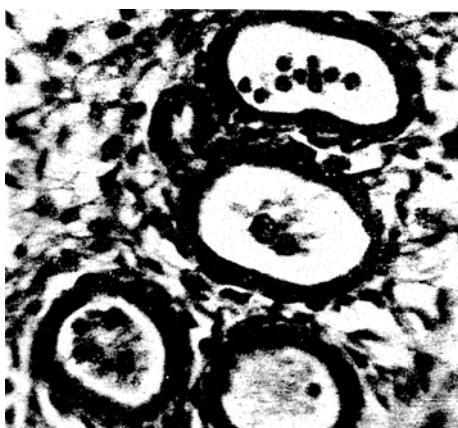


Abb. 5. Fall 3 (Vergr. 360:1). Im Inhalt der Hohlräume reife und unreife Blutzellen. *Pappenheim-Färbung*.

Nierenanlagen zu bringen. Die mesenchymalen Zellen entwickeln sich nach verschiedenen Richtungen hin, nähmlich zu Nierenanlagen, wonach

die mit zylinderepithelähnlichen Zellen ausgekleideten Hohlräume als dem Pronephros angehörig anzusehen sind, ferner zu den verschiedenen Bindegewebsformationen, zu den Blutinseln und zu myelopoetischem Gewebe.

In den Präparaten von unseren drei Tumoren waren verstreut Herde von sowohl neutrophilen als auch basophilen polynukleären Granulozyten und Myelocyten zu finden. An einigen Stellen findet man auch Zellen, die Myeloblasten sehr ähnlich sind. Eosinophile Zellen und Megakaryozyten könnten mit Sicherheit nicht festgestellt werden, und insofern handelt es sich vielleicht nur um eine teilweise Myelopoeze. Die erwähnten Herde waren sowohl im Bindegewebe, und zwar meistens in der Nähe von den in diesem Gewebe gefundenen epithelähnlichen Zellenknoten, als auch in dem sarkomähnlichen Gewebe zu sehen. Man hat den Eindruck, daß die Granulopoeze vorzugsweise in unmittelbarer Nähe der epithelähnlichen Zellenknoten zu sehen ist, während man die Erythropoese rings um die gefäßähnlichen Hohlräume im mehr entwickelten Bindegewebe findet.

Zusammenfassung.

Der Verfasser berichtet über drei typische Adenosarkome bei zwei 3jährigen Kindern und einer 21jährigen Frau. Der Gefäßreichtum der Geschwülste wird unterstrichen, und ein Teil der von niedrigen bis flachen epithelähnlichen Zellen ausgekleideten Hohlräume wird als Gefäßanlagen aufgefaßt. Rings um diese Hohlräume konnte Erythropoese festgestellt werden. In der Nähe der epithelähnlichen Zellenknoten war Granulopoeze zu finden. Dieser Befund wird in Zusammenhang mit den Angaben über blutbildendes Gewebe im Nierenbecken in der Literatur gebracht. Der Verfasser vermutet, daß die Adenosarkome aus mesenchymalen Zellen in dem Ausführungssystem der Nieren stammen. Die mit hohen zylinder-epithelähnlichen Zellen ausgekleideten Hohlräume werden als dem Pronephros angehörige Bildungen angesehen. Aus den mesenchymalen Zellen entstehen ferner verschiedene Bindegewebsformationen, die embryonalen Blutinseln angehörigen Bildungen, und blutbildendes Gewebe.

Literaturverzeichnis.

- Agerholm-Christensen*: Acta radiol. (Stockh.) **20**, 69 (1939). — *Askanazy*: Verh. dtsch. path. Ges. **7**, 58 (1904). — *Balfour*: Lancet **1939 I**, 211. — *Battaglia*: Virchows Arch. **275**, 305 (1929). — *Benninghoff*: Handbuch der mikroskopischen Anatomie. Berlin 1930. — *Birch-Hirschfeld*: Beitr. path. Anat. **24**, 343 (1898). — *Blaisdell*: Arch. of Path. **16**, 643 (1933). — *Brachet*: Traité d'embryologie. Paris 1921. — *Bradley u. Pinkoffs*: Ann. int. Med. **11**, 1613 (1938). — *Brannan*: Bull. Hopkins Hosp. **41**, 104 (1927). — *Brock*: Virchows Arch. **140**, 493 (1895). — *Broman*: Entwicklung des Menschen. München 1927. — *Brosin*: Virchows Arch. **96**, 453 (1884). — *Bunting*: J. of exper. Med. **8**, 365 (1906). — *Busse*: Virchows Arch. **157**, 346 (1899). — *Cohnheim*: Virchows Arch. **65**, 64 (1875). — *Cone*: J. amer. med. Assoc. **84**, 1732 (1925). —

Dean u. Pack: J. amer. med. Assoc. 98, 12 (1932). — *Dominici:* Arch. Méd. exper. et Anat. path. 12, 733 (1900); 13, 473 (1902). — Archives Anat. microsc. 17, 1 (1921). — *Eberth:* Virchows Arch. 55, 518 (1872). — *Fawcett u. Boycott:* J. of Path. 14, 404 (1909). — *Freiberg:* J. Med. 20, 78 (1939). — *Geschickter u. Widenhorn:* Amer. J. Cancer 22, 620 (1934). — *Gierke:* Beitr. path. Anat. Suppl. 5, 311 (1905). — *Harbitz:* Acta path. scand. (Kobenh.) 9, 199 (1932). — *Hedren:* Beitr. path. Anat. 40, 1 (1907). — *Herzenberg:* Virchows Arch. 239, 145 (1922). — *Hirschfeld:* Berl. klin. Wschr. 1902 I, 701; 1906, 1064. — *Hofstätter u. Schnitzler:* Arch. klin. Chir. 140, 567 (1926). — *Ladd:* Ann. Surg. 108, 885 (1938). — *Lewy:* Z. klin. Med. 40, 59 (1900). — *McKenzie, Browning u. Dunn:* J. of Path. 14, 139 (1910). — *Mandellstamm:* Virchows Arch. 253, 587 (1924). — *Marchand:* Virchows Arch. 73, 289 (1878). — *Masson:* Amer. J. Cancer 33, 1 (1938). — *Matsunaga:* Zbl. Path. 14 (1918). — *Maximow:* Handbuch der mikroskopischen Anatomie. Berlin 1927. — *Maximow and Bloom:* Text-Book of Histology. Philadelphia and London 1935. — *Meyer u. Heinecke:* Dtsch. Arch. klin. Med. 88, 435 (1907). — *Muus:* Virchows Arch. 155, 401 (1899). — *Nicholson:* J. of Path. 34, 711 (1931). — *Petri:* Zbl. Path. 35, 520 (1924/25). — Virchows Arch. 258, 37 (1925). — *Ribbert:* Virchows Arch. 106, 282 (1886). — Geschwulstlehre. Bonn 1914. — *Rössle:* Verh. dtsch. path. Ges. 1923. — *Sacerdotti u. Frattin:* Virchows Arch. 168, 431 (1902). — *Saleby:* Amer. J. Path. 69 (1925). — *Schaeffer:* Virchows Arch. 110, 443 (1887). — *Schultze:* Verh. dtsch. path. Ges. 15, 46 (1912). — *Smirnowa-Zamkowa:* Z. Krebsforsch. 22, 218 (1925). — *Ssolojew:* Beitr. path. Anat. 88, 337 (1932). — *Ssyssojew:* Virchows Arch. 259, 291 (1926). — *Sternberg:* Lubarschs Handbuch der speziellen Pathologie, Bd. 1, S. 1 (1926). — Beitr. path. Anat. 46, 586 (1909). — *Tanaka:* Beitr. path. Anat. 53, 338 (1912). — *Weigert:* Virchows Arch. 67, 492 (1876). — *Weill:* Virchows Arch. 226, 212 (1919). — Arch. mikrosk. Anat. 103, 82 (1920). — *Werzberg:* Virchows Arch. 204, 272 (1911). — *Wilms:* Die Mischgeschwülste. Leipzig 1902. — *Wolff:* Z. klin. Med. 45, 385 (1902).