

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
[Direktor: Professor Dr. *Rössele*].)

Über einen Fall von doppelseitigem Phäochromocytom der Nebenniere und die Bedeutung des Adrenalins im klinischen Bilde dieser Geschwülste.

Von
Dozentin Dr. med. habil. **Else Knake.**

Mit 8 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 24. Dezember 1941.)

1. Kasuistik.

In der vorliegenden Mitteilung berichte ich über Krankengeschichte und Sektionsbefund eines 11jährigen Knaben, bei dem beiderseitig ein chromaffiner Tumor der Nebenniere bestand. Die Kenntnis der Krankengeschichte verdanke ich Herrn Professor *Bessau* und Herrn Geheimrat *Sauerbruch*.

Nach Angaben der Eltern gedieh das Kind in den ersten Lebensjahren ganz gut; erst vom 5. Jahre an ließ seine Entwicklung sehr zu wünschen übrig. Die eigentliche Erkrankung begann etwa $1\frac{1}{2}$ Jahre vor dem Tode, und zwar traten uncharakteristische Sehstörungen, Polyurie und Abmagerung auf. Für Diabetes fand sich kein Anhalt. Später wurde von einem Kinderarzt eine Nierenerkrankung festgestellt und in einem auswärtigen Krankenhaus wegen der bestehenden Hypertonie und Albuminurie trotz fehlender Retention als chronische Nephritis behandelt. Im letzten Halbjahr seines Lebens erblindete das Kind, der Augenhintergrund zeigte Veränderungen wie bei höchstgradiger Retinitis angiospastica. Der Blutdruck war ständig hoch, 150—200/115—150. Die Restwerte im Blut waren niemals erhöht, der Urin enthielt von Zeit zu Zeit Eiweiß und Erythrocyten, auch Leucocyten. Das Blutbild bot keine Besonderheiten. Schon bald nach der Aufnahme in die Kinderklinik der Charité (7 Monate vor dem Tode) stellten sich Anfälle mit Bewußtlosigkeit, tonischen und klonischen Krämpfen, Pupillenstarre, starkem Schweißausbruch, hohem kleinen Puls und schlechter Atmung ein. Diese Anfälle häuften sich bis zu 24 mal wöchentlich, sie dauerten wenige Minuten bis zu $\frac{3}{4}$ Std. Danach war das Kind somnolent, es atmete röchelnd, vor dem Mund stand Schaum. Interkurrent trat einmal Herzdilatation und beginnendes Lungenödem auf; mit Strophanthin wurde völlige Kompensation erreicht. — Auf Grund der klinischen und röntgenologischen Untersuchungen wurde Hydronephrose und Ureterverschluß links angenommen, zugleich bestand Verdacht auf Nebennierentumor derselben Seite. Diese Vermutung bestätigte sich bei der Operation. Geheimrat *Sauerbruch* stellte eine pflaumengroße Geschwulst der linken Nebenniere fest. Auf Wunsch der anwesenden Herren der Kinderklinik wurden aber zunächst nur Niere und Ureter exstirpiert. Am Operationspräparat (E.-Nr. 925/40) fanden sich pyelonephritische Narben, Hydronephrose und stark erweiterter Ureter. Der Zustand änderte sich nach der Operation nicht wesentlich; infolgedessen wurde 2 Monate später auch die veränderte Nebenniere entfernt (Geheimrat *Sauerbruch*). Die darin befindliche Geschwulst erwies sich als typisches Phäochromocytom (E.-Nr. 1405/40). Aber auch nach dieser Operation trat keine Besserung ein; der Blutdruck blieb

hoch. 5 Wochen später starb das Kind. — Die ausführliche Krankengeschichte wird von Dozent Dr. *Linneweh* in der Monatsschrift für Kinderheilkunde 1942 mitgeteilt.

Die *Sektion* (S.-Nr. 1467/41, Obd. Dr. *Knake*) des stark abgemagerten, sexuell unentwickelten 11jährigen Knaben ergab als Hauptbefund, daß die rechte Nebenniere in ähnlicher Weise wie die linke verändert war. Auch auf dieser Seite bestand ein etwa haselnußgroßer Tumor mit solider grauroter Schnittfläche, der deutlich aus dem Mark hervorging und im übrigen gut abgegrenzt war. Keine Metastasen. — Das beiderseits gut kontrahierte Herz zeigte bei unveränderten Klappen besonders links starke Hypertrophie; bei einem Körpergewicht von 19 kg wog es 250 statt



Abb. 1. Rechtes Kranzgefäß.

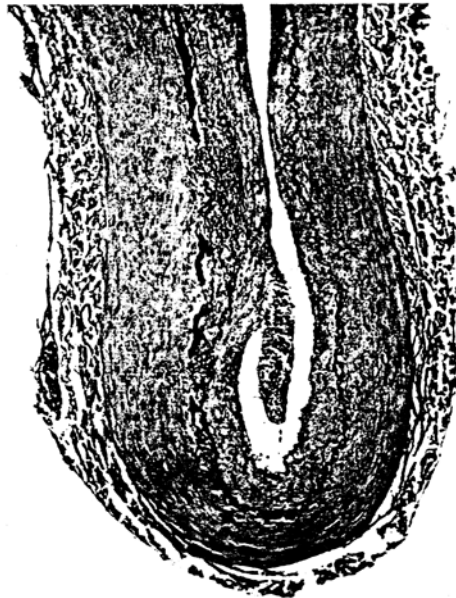


Abb. 2. A. vertebralis rechts.

120—140 g. Die linke Kammer war 1 cm dick, die Muskulatur auf dem Schnitt eigentümlich blaßgraurot, wie es oft bei Hypertonie der Fall ist. Die Kranzgefäße waren im allgemeinen zart, aber im absteigenden Ast des linken fanden sich mehrere beetartige, gelbe, nicht harte Einlagerungen. Die großen Gefäße des Herzens waren mit Ausnahme der Aorta glattwandig. Diese zeigte sowohl im Brust- wie im Bauchteil nicht unerhebliche gelbe verdickte Herde. Ihre Wand erschien beträchtlich dicker und ihr Lumen weiter als dem Alter des Kindes entsprechen hätte. Auch die Hirnbasisgefäße wiesen verschiedentlich gelbe fleckige Einlagerungen auf. Die übrigen Arterien hatten fast glatte Wände, aber auch diese erschienen wie die der Aorta zu dick. — Die zurückgebliebene rechte Niere bot das Bild einer akuten Nephrose. — Es bestand einseitiger Leistenhoden. — Die anderen Organe hatten außer einer akuten Stauung der Leber keine sonderlichen Abweichungen von der Norm.

Die *mikroskopische* Untersuchung erbrachte nur für die Gefäße Besonderheiten. Kranz-, Hirnbasis- und Extremitätenarterien enthielten

über das makroskopisch Beobachtete hinaus hier und da geringe polsterartige fibröse Verdickungen und Lipoidinfiltrationen der Intima mit reichlicher Ablagerung von mucoider Substanz in Intima und Media (Abb. 1), ferner Hämatoxylinfärbbarkeit, Aufsplitterung und scholligen Zerfall der Elastica (Abb. 2), stellenweise mit unbedeutender Verkalkung derselben. Von den Arteriolen der parenchymatösen Organe waren einige gleichfalls verdickt, hyalin entartet und zuweilen fast verschlossen. Das war in der Milz, in Nieren, Hoden, Pankreas und Leber der Fall.

Ein histologischer Vergleich der Hirnbasis-, Coronar- und Extremitätengefäße mit denen von etwa gleich alten Kindern (siehe Tabelle) zeigte aber, wie verbreitet Gefäßveränderungen im Sinne beginnender Arteriosklerose schon in diesem jugendlichen Alter sein können. Nur die Hirnbasisgefäße und das rechte Kranzgefäß waren bei dem Knaben mit Phäochromocytomen deutlich stärker geschädigt als bei den drei anderen Kindern.

Auch der bei der Sektion durch den Tastbefund gewonnene Eindruck einer Arterienhypertrophie bestätigte sich bei vergleichenden Messungen der Gefäßdicke unter Berücksichtigung der Gefäßweite nicht in dem erwarteten Ausmaß (Tabelle). Bei einigen Gefäßen, vor allem der Brustaorta, entsprechen die Werte des phäochromocytomkranken Kindes denen eines 13jährigen und liegen wie diese weit über denen der beiden gleichaltrigen Knaben. Andere Arterien unterscheiden sich dagegen nicht von denen der gleichaltrigen, allerdings besser entwickelten Knaben.

Tabelle 1. Planimetrische Messungen von Arterienwänden.

Sektions-Nr.	42 41	454 41	795 41	1467 40
Alter und Geschlecht	11½ J., männl.	11 J., männl.	13 J., männl.	11½ J., männl.
Länge und Gewicht	144 cm, 24 kg	142 cm, 30 kg	148 cm, 36 kg	133 cm, 19 kg
Hauptdiagnose	Darm-tuberkulose qmm	Ostitis med. pur., Phlegmone qmm	Lympho-granulomatose qmm	Phäochromocytome qmm
A. vertebralis	—	1,8 1,7	0,8, 1,3 0,8, 1,6	0,9, 3,0 1,1, 3,1
A. basilaris	—	0,9 1,0	1,9 1,8	1,6 1,7
Linkes Kranzgefäß				
Ram. descendens .	0,8 0,8	1,4 1,4	1,7 1,8	1,1 1,1
Linkes Kranzgefäß				
Ram. circumflexus	1,0	0,9 1,1	1,9 1,7	0,9 1,0
Rechtes Kranzgefäß	0,7 0,7	0,5 0,5	1,5 1,6	1,9 1,8
A. femoralis	5,0 4,8	— —	4,6 4,5	3,4 3,6
A. poplitea	4,6 4,7	— —	4,8 4,8	4,7 4,3
Brustaorta (über dem Zwerchfell)	25,3	19,0	35,7	40,4

Ob der gefundene niedrige Wert für die Art. femoralis etwa darauf beruht, daß die Arterienstücke in diesem Fall nicht an genau entsprechenden Stellen entnommen wurden, kann nicht mehr festgestellt werden. Überhaupt können aus den Maßresultaten keinerlei Schlüsse gezogen werden, weil die vorhandenen Vergleichsobjekte in jeder Hinsicht ungenügend sind (kleine Zahl, verschiedener Entwicklungsgrad in Körperlänge und Gewicht auch bei gleichem Alter). Nur könnten sie allenfalls von anderen Untersuchern in ein größeres Material übernommen werden.

Zur Beurteilung der Wanddicke unter Berücksichtigung der Gefäßweite wurden die histologischen Präparate von Arterienquerschnitten mit dem Abbéschen Zeichenapparat bei 20- bzw. 14fach linearer Vergrößerung gezeichnet und die erhaltenen

Figuren planimetriert. Die Werte der inneren Figuren wurden von denen der äußeren subtrahiert und die Differenz unter Berücksichtigung der mikroskopischen Vergrößerung in absolute Werte (Quadratmillimeter) umgerechnet. Von jedem Gefäß wurden 2 ziemlich dicht aufeinanderfolgende Schnitte desselben Blocks gezeichnet und gemessen, woraus sich ein ungefährer Einblick in die Genauigkeit des Meßverfahrens ergibt. — Zur Gewinnung von Vergleichswerten wurden ohne sonstige auswählende Gesichtspunkte drei in der nächsten Zeit zur Sektion kommende etwa gleichaltrige Kinder untersucht.

Die Geschwülste beider Nebennieren unterscheiden sich im feineren Aufbau nicht unerheblich und werden darum getrennt beschrieben.

Die durch Operation entfernte linke Nebenniere (E.-Nr. 1405/40) (Abb. 3) hat etwa normale Größe. Auf der einen Seite hängt ihr ein gut haschnußgroßer, rundlicher, unkapselter Tumor an. Er wird auf kleinem Raum von Rinde umfaßt. An einer Stelle geht er unmittelbar aus dem Mark hervor, wird aber auch hier auf umschriebenem Bezirk vom Mark durch eine dünne fibröse Kapsel abgegrenzt. Seine Schnittflächen sind graugelblich



Abb. 3. Linke Nebenniere mit Tumor.

lich und zentral von unregelmäßigen hyalinen Bindegewebszügen durchsetzt. Der Tumor gibt starke Chromreaktion; sie ist etwas schwächer und nicht ganz so gleichmäßig wie die des normalen Marks. — *Histologisch* hat der erhaltene Nebennierenrest richtige Schichtung aus Rinde und Mark. Die Rinde ist lipidreich. Die Geschwulst (Abb. 4 und 5) ähnelt in ihrem groben Aufbau dem normalen Mark, nur sind die kollagenen Bindegewebszüge, die das Parenchym in kleine Felder zerlegen, ungleich gröber als dort. Die Felder selbst enthalten ungefähr dieselbe Zellzahl wie im Mark. In einigen Bezirken ist die Geschwulst verödet; in grobem, teilweise hyalinen Bindegewebe sind zahlreiche Cholesterinkristalle eingeschlossen. Im Stroma besteht keine Rundzelleninfiltration. Die Geschwulst ist mäßig reich an kleineren und auch etwas größeren Gefäßen. Blutungen, Cystenbildungen, Nekrosen und Nekrobiosen fehlen in diesem Tumor. Die Geschwulstzellen haben keine besondere Orientierung zu den Gefäßen. — Die chromierten Schnitte zeigen viel weniger chromaffine Granula als nach der makroskopisch kräftigen Braunfärbung erwartet wurde. Sie liegen nur zum Teil in Geschwulstzellen und füllen diese oft fast ganz aus; sie erfüllen oder überdecken

häufig auch den Kern. Auch im Stroma finden sich häufig Granula von ähnlicher Beschaffenheit, und zwar sowohl intra- wie intercellulär. Hier bilden sie grobe Körner, die aus eng gepackten Schollen bestehen. In größeren Gewebsspalten liegen zuweilen auch umfangreiche mehr goldgelbe Schollen in kleineren Haufen beisammen. — Die Tumorzellen ähneln in der Form den normalen Markzellen. Im Gegensatz zum zweiten Tumor gleichen sie ihnen auch in der Größe (durchschnittlich etwa $12\ \mu$). Jedoch ist ihr Cytoplasma substanzreicher, weniger hinfällig; es ist in der ganzen Zelle verschieden dicht, selten homogen, meistens feinfaserig oder krislig, auch wohl etwas gekörnt und färbt sich mäßig kräftig acidophil. — Auch die Kerne ähneln denen des normalen Marks; sie sind vielleicht etwas größer (im Durchschnitt etwa $7\ \mu$ statt $6\ \mu$), sie sind im allgemeinen rund oder oval, bläschenförmig, etwa zentral gelegen, ein Kernkörperchen oder selten auch zwei sind fast überall deutlich. Im allgemeinen sind Größe und Form von Zellen und Kernen ziemlich einheitlich, aber doch nicht so gleichförmig wie im normalen Mutterboden. Inmitten dieser verhältnismäßig ruhigen Zellen liegen auf umschriebenem Bezirk und auch hier nur vereinzelt bedeutend größere vielgestaltige Zellen mit stark hyperchromatischen Kernen. Diese Zellen treten im Tumor der anderen Nebenniere stark in den Vordergrund und werden dort genauer beschrieben. Mitosen fehlen; ebenso die im normalen Mark locker verstreuten kleinen Rundzellen (Sympathoblasten).



Abb. 4. Phäochromocytom links.



Abb. 5. Phäochromocytom links.

Die *rechte Nebenniere* hat in ihrem unveränderten, lateral gelegenen Teil richtige Größe und normale Schichtung aus Rinde und Mark. Die Rinde ist kräftig hellgelb. Etwa in der Mitte des Organs setzt sich das Mark, statt von Rinde umrahmt zu sein, unmittelbar in einen Knoten fort, der Haselnußgröße und ovale Schnittfläche hat (Abb. 6). Er liegt zwischen unterem Nebennierenrand und oberem Nierenpol, ist gut abgegrenzt und außer an seiner Austrittsstelle aus dem Mark von einer dünnhäutigen Kapsel umgeben. In seinen seitlichen und oberen Teilen liegt ihm eine dünn ausgezogene Kappe von Nebennierenrinde an. Seine Konsistenz ist wie die des Nebennierenmarks, aber die Farbe mehr rotgrau. Das Zentrum ist auf



Abb. 6. Rechte Niere und Nebenniere mit Tumor.

einigen Schnitten gerunzelt, glasig, grauweiß. — An diese Geschwulst schließt sich weiter nach medial noch ein zweiter, ähnlich geformter, etwas kleinerer Knoten an, der nach aufwärts zieht und den medialen Teil des oberen Nebennierenschenkels ganz ersetzt hat. Auch dieser Knoten hat eine feine bindegewebige Kapsel, jedoch keine Schale aus Nebennierenrinde. Dort wo beide Knoten mit ihrem oberen bzw. unteren Pol aneinandergrenzen, ist eine nicht ganz kontinuierliche Scheidewand aus Nebennierenrinde in Form von eingesprengten hellgelben Streifen deutlich zu erkennen. Der obere Knoten enthält an seinem oberen Pol einen gut erbsengroßen kugligen, allseits von Tumorsubstanz umgebenen, kapsellosen Bezirk, der von bröcklichen, dunkelbraunroten Massen erfüllt ist.

Histologisch unterscheidet sich diese Geschwulst (Abb. 7 u. 8)

von der anderen Seite eindrucksvoll durch größere Regellosigkeit und Unruhe. Sie besteht aus mehreren Knoten, die durch faserreiches, zellarmes Bindegewebe zusammengehalten werden. In ungeordneter Verteilung dehnen sich dazwischen hyalin verödete Gebiete aus. Die beschriebenen Knoten sind in sich wieder in feinere Knoten mit zarter kollagener Bindegewebshülle gegliedert, gehen aber vielfach ineinander über, weil ihre bindegewebige Begrenzung sie nicht allseits umfaßt. Innerhalb der Knötchen sind argyrophile Fasern viel reicher vertreten als kollagene; elastische Fasern fehlen. Silberfäserchen umspinnen kleine Gruppen von 6—8 Zellen, in anderen Zonen noch kleinere Gruppen und sogar vereinzelte Zellen. — Das Stroma ist oft hyalinisiert oder auch ödematös und hat nur stellenweise mäßige Rundzelleninfiltration. Capillaren sind in verschiedenen Gebieten verschieden reichlich, aber nirgends zahlreich. Sie sind fast durchgehend beinahe leer. Die Geschwulstzellen haben keine besondere Orientierung zu ihnen. Größere Gefäße fehlen bis auf einige dünnwandige Venen. — Die makroskopisch erbsengroße Cyste besteht mikroskopisch aus mehreren direkt in das Tumorgewebe ohne sonstige Abgrenzung eingegrabenen Bezirken, die mit homogenem, kräftig eosinfärbbarem Inhalt ausgefüllt sind, in den es stellenweise leicht geblutet hat. Die angrenzenden Zelllagen

sind nekrotisch oder nekrobiotisch, auch hier finden sich einzelne kleine Blutaustrittsherde. Die von Anderen im gut erhaltenen Tumorgewebe beschriebenen Blutseen ohne Endothelauskleidung sind nicht vorhanden. — Unter den Geschwulstzellen sind zwei Typen zu unterscheiden, die ähnliche Vorbilder in der schon beschriebenen Geschwulst der anderen Seite haben; auch in diesem Tumor fehlen die im normalen Mark spärlich verteilten kleinen Rundzellen. Der eine Typ wird von Zellen dargestellt, die gerade noch als Markzellen erkenntlich sind. Der andere Typ ist völlig anaplastisch. Ihr Mengenverhältnis wechselt; zahlenmäßig überwiegt wohl der erste, doch ist der zweite in seiner Erscheinungsform so eindrucksvoll, daß er der Geschwulst histologisch das Gesicht gibt. — Die noch als Markzellen zu erkennenden Zellen unterscheiden sich von ihnen in der Form wenig, sie sind größer als diese (durchschnittlich etwa 18μ , schwankend zwischen 6 und 25μ , statt 12μ , wechselnd zwischen 8 und 15μ). Die Vergrößerung geht besonders zugunsten des Cytoplasmas vor sich. Dieses ist mäßig acidophil, meistens griebig wie feingeronnenes Eiweiß. Die gewöhnlich in Einzahl vorhandenen Kerne sind wohl etwas größer als die des Marks (etwa 7μ statt 6μ). Sie sind gewöhnlich rund oder oval, bläschenförmig, das Chromatin ist in feinen Bröckelchen verteilt; Nucleolen sind nur selten deutlich, ab und zu erkennt man 1—2 große, nicht ganz runde Kernkörperchen. Die Kerne liegen teils zentral, teils etwas exzentrisch. — Der zweite Zelltyp zeichnet sich durch sehr wechselnde und immer beträchtliche Größe aus, ferner



Abb. 7. Phäochromocytom rechts.



Abb. 8. Phäochromocytom rechts.

durch die völlige Regellosigkeit der Zellform und die außerordentlich ungleichmäßig gestalteten, meistens chromatinreichen Kerne. Die Zellen haben durchschnittlich die Größe von 32μ , wechselnd zwischen 15 und 50μ ; selten haben zwei Zellen gleiche Größe oder Form. Auch die Kerne haben verschiedene und durchschnittlich sehr beträchtliche Größe (etwa 18μ , streuend zwischen 11 und 35μ). Die Kernplasmarelation ist also nur wenig, und zwar zugunsten des Kerns verschoben. Die Zellform ist denkbar vielgestaltig, aber sehr oft nicht genau zu umreißen, weil die äußeren Cytoplasmaschichten nach außen wolkig oder wie ausgefranst verdämmern. Dabei ist das Cytoplasma kräftig eosinophil und fein gekörnt; es ist nicht überall im Zelleib gleich dicht. Zuweilen enthält es eine kleine runde Vakuole mit hellerem Inhalt; einmal fand ich im Zelleib einen cholesterinkristallartigen Einschuß. — Die Kerne liegen in diesen anaplastischen Zellen stark exzentrisch. Entweder enthält eine solche Zelle einen großen oder mehrere dicht aneinanderliegende, oft nicht genau abgrenzbare kleinere Kerne. Alle diese Kerne sind extrem polymorph und meistens äußerst chromatinreich. Das Chromatin ist gleichmäßig gekörnt und erfüllt oft den ganzen Kern, so daß Gerüst, Kernsaft und Nukleolen nicht zu erkennen sind. Häufig haben diese Kerne an der einen oder anderen Stelle ihrer Peripherie keine scharfe Abgrenzung gegen das Cytoplasma, sondern verlaufen gleichsam nach außen. Mitosen wurden auch in dieser Geschwulst nicht beobachtet.

Beide Geschwülste wurden als chromaffine Tumoren oder Phäochromocytome angesprochen. Bestimmend für die Diagnose ist ihr Sitz, ihr histologischer Aufbau und vor allem auch das Krankheitsbild, das sie begleitete. Klinisch könnten unter den Geschwülsten auch Nebennierenrindentumoren in Betracht gezogen werden; denn auch sie gehen nicht ganz selten mit Hypertonus einher (Literatur z. B. bei *Grollmann*, *Oppenheimer* und *Fishberg*, *Geschickter*, *Hantschmann*). Doch fehlte bei dem von mir sezierten Knaben sexuelle Frühreife, die für Rindentumoren, soweit sie überhaupt Symptome machen, im kindlichen Alter charakteristisch ist. — Histologisch ist der Aufbau beider Geschwülste für Phäochromocytome durchaus typisch. Andere Tumoren des Nebennierenmarks, also die ganz unreifen Sympathoblastome (Sympathogoniome) wie auch die nach der nervösen Seite hin differenzierten Ganglioneurone können wegen ihrer ganz andersartigen Struktur gar nicht in Erwägung gezogen werden. — Die Diagnose unterliegt also keinem Zweifel. Sie wird überdies durch den positiven Ausfall der Chromreaktion an dem durch Operation gewonnenen Tumor bestätigt.

Bei der erst durch die Sektion aufgedeckten Geschwulst der rechten Seite wurde sie nicht angestellt, weil der Tod bereits 33 Stunden zurück lag, die chromaffine Substanz aber schon nach 6—8 Stunden zerstört wird.

Daß im Blut des kranken Kindes keine Hyperadrenalinämie nachgewiesen wurde, erschüttert die Diagnose nicht, denn sie wurde bisher nirgends bei Phäochromocytomen festgestellt (siehe später).

Diese Untersuchung wurde zu Lebzeiten des Kindes vom Pharmakologischen Institut Berlin auf Wunsch der Kinderklinik mehrmals ausgeführt; immer mit negativem Erfolg. Allerdings mußten die Untersuchungen aus äußeren Gründen auch vorzeitig abgebrochen werden.

Beide Geschwülste des von mir sezierten Knaben sind also als chromaffine Tumoren aufzufassen. Wenn man unter den nach der endokrinen Seite hin differenzierten Nebennierenmarktumoren verschiedene Reifegrade unterscheiden will, so kann man den linksseitigen, durch Operation entfernten, ziemlich gleichmäßig und ruhig strukturierten Tumor als Phäochromocytom und den anderen, bei der Sektion vorgefundenen, durch hochgradige Zell- und Kernpolymorphie gekennzeichneten als Phäochromoblastom ansprechen. — Beide Geschwülste sind histologisch gutartig, sie haben weder Metastasen gesetzt, noch sind sie infiltrierend oder destruierend gewachsen.

Die von mir beschriebenen beiden chromaffinen Geschwülste fügen sich ohne besondere Abweichungen in das Bild der bisher veröffentlichten etwa 70—80 Phäochromocytome bzw. -blastome der Nebenniere¹ ein (Literatur: *Dietrich und Siegmund, Hick, Eisenberg und Wallerstein, Geschickter, Rubin, Kaulbach, Podlouski*). Wenn auch die Hauptzahl im 4. und 5. Jahrzehnt beobachtet wurde, so liegen doch auch Berichte über 18jährige Geschwulstkranken, ja über Kinder von 2 bzw. 2½ Jahren vor. Der von mir sezierte Knabe starb mit 11 Jahren. — Die Entwicklungsdauer der Geschwulst scheint immer eine Reihe von Jahren zu umfassen. Auch bei meinem Fall kann man annehmen, daß die Tumoren 1½, vielleicht sogar bereits 6 Jahre vor dem Tode, im 5. Lebensjahr des Kindes, klinische Auswirkungen hatte; denn seitdem ließ die körperliche Entwicklung des Kindes sehr zu wünschen übrig. In Betracht zu ziehen ist allerdings auch, daß der Zusammenhang zwischen den Erscheinungen umgekehrt liegt: Die aus irgendwelchen undurchsichtigen Gründen gestörte Entwicklung des Kindes führte zu einem solchen endokrinen Ungleichgewicht (Leistenhoden!), daß im Zusammenhang damit die geschwulstmäßige Wucherung des Nebennierenmarks einsetzte (*Sauerbruch und Knake*). — In den bisher vorliegenden Beobachtungen traten die chromaffinen Geschwülste entweder allein oder in uncharakteristischen Kombinationen mit anderen Erkrankungen auf, z. B. mit Neurofibromatose, mit Diabetes, mit Adenomen innersekretorischer Drüsen oder der Leber, auch einmal zusammen mit einem Adenocarcinom der Schilddrüse. Bei dem von mir sezierten Knaben wurde außer dem erwähnten einseitigen Leistenhoden und der Nierenerkrankung nichts Auffälliges festgestellt. — Die Mehrzahl der beobachteten chromaffinen Nebennierengeschwülste ist gutartig und einseitig; sind sie bösartig, so finden sie sich häufig beidseitig. Aber auch beidseitige und dabei gutartige chromaffine Tumoren wie in meinem Fall wurden beschrieben. Jetzt sind schon mindestens 8 Fälle von beidseitigen Phäochromocytomen der Nebennieren bekannt (siehe z. B. 5 Fälle bei *Eisenberg und Waller-*

¹ Nach der mir nicht zugänglichen Arbeit von *Gormsen* waren 1938 80 Fälle von chromaffinen Tumoren des Nebennierenmarkes bekannt.

stein, ferner Büchner, Görög). — Die großen Tumoren enthalten häufig Cysten, Nekrosen und Blutungen. In kleinen Geschwülsten fehlen sie gewöhnlich; so auch in einer der von mir beschriebenen Geschwülste. — Bemerkenswert ist für meine beiden Tumoren lediglich, daß der Gefäßgehalt in dem einen mäßig reichlich, in dem anderen eher spärlich war, während gewöhnlich der Gefäßreichtum besonders hervorgehoben wird. Diese Einzelheit ist insofern nicht ganz belanglos, als von manchen Untersuchern der Gefäßreichtum wegen seiner Bedeutung für die Adrenalinresorption zu der endokrinen Auswirkung der Geschwulst in Beziehung gesetzt wird.

II. Über die Bedeutung des Adrenalins für das Krankheitsbild der Phäochromocytome.

Die chromaffinen Geschwülste haben unter den Tumoren eine besondere Stellung. Ähnlich wie die Inseladenome des Pankreas üben sie charakteristische Fernwirkungen aus, die als hormonale Leistung der Geschwulst angesehen werden. Bei etwa der Hälfte der Patienten mit Phäochromocytomen bestehen Hypertonus und Herzhypertrophie. Da diese Kreislauferscheinungen nach dem Sektionsbefund nicht durch Schrumpfnieren bedingt sind, hält man sie für eine Auswirkung der Geschwulst. Eine solche direkte Abhängigkeit wird durch den Operationserfolg bestätigt, denn Entfernung des chromaffinen Tumors führt zu normalen Blutdruckverhältnissen (*Surmondt, Kalk*).

Hypertonus, Herzhypertrophie und die zuweilen bestehende Glykosurie entsprechen dem Symptomenkomplex der Adrenalinvergiftung, wie er durch pharmakologische Tierversuche bekannt ist. Und da Adrenalin oder eine adrenalinähnliche Substanz in chromaffinen Geschwülsten reichlich nachzuweisen ist, wird von Vielen ein ursächlicher Zusammenhang zwischen klinischem Zustand und Adrenalinproduktion der Geschwulst, ein sog. Hyperadrenalismus, für erwiesen gehalten. Der häufig bestehende Gefäßreichtum chromaffiner Tumoren, der den Übertritt des Adrenalins in den Körperkreislauf begünstigen könnte, kommt dieser Auffassung entgegen.

Gegenüber der Arteriosklerose bei Phäochromocytomkranken verhalten sich auch Anhänger der Adrenalintheorie im allgemeinen zurückhaltender. Die Arteriosklerose, die sich wiederholt auch bei sehr jugendlichen Patienten fand, soll zu dem Tumor nur mittelbare Beziehung haben. Sie gleicht nämlich der sonst bekannten Form menschlicher Arteriosklerose, unterscheidet sich also von der experimentell auslösbaren Adrenalin-Medianekrose des Kaninchens (Literatur bei *Jores, Anitschkow*) durch histologischen Aufbau und Beteiligung der verschiedenen Gefäßgebiete. Darum wird die Arteriosklerose der Phäochromocytomkranken im allgemeinen als Folge des Hochdrucks, nicht als unmittelbarer Ausdruck der Adrenalinvergiftung angesehen.

So unverwickelt erscheint das Problem aber doch nur auf den ersten Blick. Berücksichtigt man physiologische Forschungsergebnisse und

klinische wie auch pathologisch-anatomische Erfahrungen, so entsteht die Frage, ob Hypertonus, Herzhypertrophie und Glykosurie wirklich durch Adrenalinausschüttung der Geschwulst zustande kommen. Zweifellos wird Adrenalin oder eine adrenalinähnliche Substanz von chromaffinen Geschwülsten in reichlichem Maße gebildet. Ob es aber in den Körper abgegeben wird und vor allem, ob das Adrenalin diejenige Substanz ist, die die klinischen Zustände bedingt, ist nicht nur nicht erwiesen, sondern durchaus fragwürdig.

Bedenklich ist schon, daß Hyperadrenalinämie bei Phäochromocytomkranken bisher nicht nachgewiesen wurde, aber bei dem angenommenen Zusammenhang doch unbedingt zu erwarten wäre. Es ist kaum mehr als eine Verlegenheitserklärung, wenn dieser Mißerfolg auf ungenügende Methodik zurückgeführt wird. Denn für erhöhten Adrenalinhalt des Blutes sind die vorhandenen Nachweisverfahren empfindlich genug. Schon das physiologischerweise im Nebennierenvenenblut enthaltene Adrenalin ist meßbar (Literatur bei *Bomskow*). Nur die im allgemeinen Blutkreislauf enthaltene Menge entzieht sich dem Nachweis, wenigstens solange nicht das von *Rein* ausgearbeitete Verfahren mit der Thermoströmuhr zur Prüfung herangezogen wird.

Darüber hinaus ist vor allem zu berücksichtigen, daß das von der Nebenniere ausgeschiedene Adrenalin ganz andere physiologische Wirkungen hat als dem Adrenalin des Phäochromocytoms zugeschrieben wird. Nur das von außen und in unphysiologisch hohen Dosen zugeführte Adrenalin steigert den Blutdruck. Es spricht aber alles dagegen, daß auch das körpereigene, von der Nebenniere normalerweise sezernierte Adrenalin in diesem Sinne wirkt. Wenn auch die Physiologie des Nebennierenmarks unzulänglich erforscht ist, erscheint doch gesichert, daß der Blutdruck im Organismus nicht vom Adrenalin gesteuert wird (Literatur bei *Trendelenburg*, *Rein*, *Rogoff*). Das Adrenalin der intakten Nebenniere regelt die Verteilung des Blutes auf die verschiedenen Gefäßgebiete, aber nicht die Höhe des Blutdrucks (*Rein*). Denn das Nebennierenmark kann völlig zerstört werden, ohne daß der Blutdruck absinkt. Hypotonie bildet sich erst aus, wenn auch die Rindenfunktion fortfällt (Literatur bei *Trendelenburg*).

Überhaupt scheint das körpereigene Adrenalin in Herkunft und Wirkung beim Menschen doch viel enger an die Nebennierenrinde gebunden zu sein als man zuerst geglaubt hat. Die ursprüngliche Lehre, daß Adrenalin ausschließlich und selbständig vom Nebennierenmark produziert wird, ist nicht unbestritten geblieben. Die einen behaupten, daß die Nebennierenrinde ein Vorprodukt erzeugt, das vom Mark lediglich vervollständigt wird; andere glauben das Umgekehrte nachgewiesen zu haben, nämlich daß das Markprodukt durch Rindeneinwirkung ergänzt wird. (Literatur bei *Bomskow*, *Rogoff*, *Grollman*, *Thaddea*). Und es

wird auch durchaus für möglich gehalten, daß bei Menschen und anderen Säugetieren, anders als bei den bekannten Gegenbeispielen der phylogenetischen Reihe, Rinde und Mark in mancher Hinsicht eine funktionelle Einheit bilden (*Thaddea*). In diesem Sinne spricht z. B. die Art, wie sich Ausfallserscheinungen nach Nebennierenexstirpationen ausbilden. Sie bestehen in Senkung von Blutdruck, Blutzucker und Grundumsatz. Analog zu der entgegengesetzt gerichteten Wirkung von pharmakologisch verabreichtem Adrenalin könnte man sie leicht auf den Fortfall des Adrenalins bei Nebennierenentfernung beziehen. Dem widerspricht aber, daß sich die genannten Ausfallserscheinungen nur ganz allmählich entwickeln. Da Adrenalingaben sehr rasch wirken, müßte auch plötzlicher Adrenalinentzug sehr schnell in Erscheinung treten. Man vermutet deswegen, daß an der Senkung von Blutdruck, Blutzucker und Grundumsatz auch der Rindenausfall zumindest mitbeteiligt ist. Diese Auffassung findet im Erfolg der Substitutionstherapie eine Stütze; die Ausfallserscheinungen sind nicht durch Adrenalin, wohl aber durch Rindenpräparate zu bekämpfen. So dürfte auch die normale Regulation dieser Funktionen der Nebennierenrinde mitunterstellt und nicht ausschließlich Aufgabe der Marksubstanz sein (Literatur bei *Thaddea*, *Verzár*).

Auch weitere klinische und pathologisch-anatomische Erfahrungen sprechen für derartige Zusammenhänge. Nicht wenige Nebennierenrindengeschwülste nämlich zeigen neben den für sie charakteristischen Sexualveränderungen auch Hypertonus; Hochdruck ist keineswegs für Marktumoren spezifisch (siehe vorn).

Im Gegensatz zum Hypertonus bei Phäochromocytomen ist er bei Rindengeschwülsten meist kontinuierlich. Aber auch der Hochdruck bei Markgeschwülsten verläuft durchaus nicht immer paroxysmal; gar nicht so selten geht er in fixierten Hochdruck über oder äußert sich von vornherein in dieser Form (siehe auch die mitgeteilte Krankengeschichte). Ein gesetzmäßiger Unterschied zwischen Rinden- und Markgeschwülsten ist also damit nicht gegeben.

Auch der die Rindentumoren begleitende Hypertonus steht in enger Beziehung zur Geschwulst. Ihre Entfernung bringt auch hier normale Blutdruckverhältnisse zustande. Gewiß läßt sich vorerst nicht ausschließen, daß bei Rindentumoren ganz andere Substanzen als in Marktumoren den Hochdruck bedingen. Aber das erwähnte Zusammenwirken von Rinde und Mark in mancherlei Hinsicht und die Bedeutung auch der Rinde für Zustandekommen und Heilung der Hypotonie machen es wahrscheinlich, daß bei beiden Arten von Geschwülsten die gleichen Faktoren, wenn auch vielleicht unter verschiedenen Wirkungsbedingungen, den Hochdruck verursachen. Ob Adrenalin überhaupt dabei mitbeteiligt ist und in welcher Form das der Fall sein könnte, ist noch undurchsichtig. Aus den bisher bekannten Tatsachen kann man nur das eine schließen, daß die ohne äußere Eingriffe entstehende

Hypertonie und Glykosurie nicht Ausdruck bloßer Überfunktion des Markes sind.

Bei der Deutung der klinischen Begleiterscheinungen von Phäochromocytomen sind also folgende Tatsachen zu berücksichtigen: Körpereigenes Adrenalin wirkt ganz anders als die maßgebliche Substanz in chromaffinen Geschwülsten. Nur von außen zugeführtes Adrenalin in großen Dosen führt zur „Adrenalinvergiftung“, die dem klinischen Bilde von Phäochromocytomkranken entspricht. Es ist zwar möglich, daß für die verschiedene Wirkungsweise endogenen und exogenen Adrenalins lediglich Mengenunterschiede maßgebend sind; die physiologische Marksekretion ist ungleich geringer als blutdruckerhöhende pharmakologische Gaben. Wenn aber solche die physiologische Norm weit überschreitende Adrenalinmengen aus der Geschwulst Hypertonus und Herzhypertrophie von Phäochromocytomkranken bedingen würden, bleibt um so unverständlicher, daß Hyperadrenalinämie bei diesen Kranken bisher nicht nachgewiesen wurde. So ist zu erwägen, daß körpereigenes und pharmakologisch zugeführtes Adrenalin nicht nur durch verschiedene Dosen, sondern grundsätzlich verschieden wirken. Denn die Injektion von Adrenalin stellt für den Körper einen Gewaltakt dar, und ein großer Teil der dadurch ausgelösten Erscheinungen ist weiter nichts als eine Abwehrmaßnahme gegen eine solche Störung; sie läßt nichts von der physiologischen Wirkungsweise des Adrenalins erkennen (*Rein*). Von der Pharmakologie des Adrenalins kann nicht auf seine Physiologie geschlossen werden. Und deswegen ist die Behauptung, daß das von chromaffinen Tumoren sezernierte Adrenalin für das Krankheitsbild maßgeblich wäre, ungenügend fundiert. Sicher ist nur, daß chromaffine Geschwülste reichlich Adrenalin oder eine ähnliche Substanz enthalten, und ferner, daß irgendeine chemische Substanz in diesen Geschwülsten das Krankheitsbild verursacht. Unentschieden muß aber vorläufig bleiben, ob dieser wirksame Stoff wirklich das in der Geschwulst nachzuweisende Adrenalin ist. Möglicherweise ist dies für den klinischen Zustand eine ganz zufällige und belanglose Begleitsubstanz, deren Gegenwart oder Fortfall genau so folgenlos ist wie die Entfernung des normalen Nebennierenmarks. Die maßgebliche Substanz wäre in diesem Fall noch unbekannt. Nach dieser Auffassung wäre es auch verständlich, daß nur ein Teil der bekannten Phäochromocytome klinische Auswirkungen hat, obwohl sie alle reichlich Adrenalin enthalten.

Zusammenfassung.

1. Ein Fall von doppelseitigem gutartigen Phäochromocytom der Nebenniere bei einem 11jährigen Knaben wird geschildert.
2. Es wird erörtert, daß der vielfach behauptete ursächliche Zusammenhang zwischen Adrenalinbildung der Geschwulst und beglei-

628 Knake: Über einen Fall von doppelseitigem Phäochromocytom der Nebenniere.

tendem, besonders durch Hypertonie ausgezeichneten Krankheitsbild vorläufig nicht sicher erwiesen ist.

Literaturverzeichnis.

Anitschkow: In Arteriosclerosis, herausgeg. von *Cowdry*. New York 1933. — *Bomskow*: Methodik der Hormonforschung, I. Leipzig 1937. — *Büchner*: Klin. Wschr. **1934 I**, 617. — *Dietrich* u. *Siegmund*: In Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, herausgeg. von *Henke* und *Lubarsch*, Bd. 8, S. 951. 1926. — *Eisenberg* u. *Wallerstein*: Arch. of Path. **14**, 818 (1932). — *Geschickter*: Arch. of Path. **15**, 775 (1933). — Amer. J. Canc. **23**, 104 (1935). — *Gormsen*: Bibl. Laeg. (dän.) **130**, 171 (1938). Ref. Z. Krebsforsch. **48**, 190 (1939). — *Görög*: Zbl. Path. **66**, 309 (1936). — *Grollman*: The adrenals. Baltimore 1936. — *Hantschmann*: Klin. Wschr. **1941 I**, 394. — *Hick*: Arch. of Path. **15**, 665 (1933). — *Jores*: In Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, herausgeg. von *Henke* und *Lubarsch*, Bd. 2, S. 712. 1924. — *Kaulbach*: Zbl. Path. **67**, 49 (1937). — *Kalk*: Klin. Wschr. **1934 I**, 613. — *Oppenheimer* and *Fishberg*: Arch. int. Med. **34**, 631 (1924). — *Podloucki*: Virchows Arch. **306**, 372 (1940). — *Rabin*: Arch. of Path. **7**, 228 (1929). — *Rein*: Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. **1937**, 27. — Lehrbuch der Physiologie. Berlin 1938. — *Rogoff*: J. amer. med. Assoc. **104 II**, 2088 (1935). — *Sauerbruch* u. *Knake*: Z. Krebsforsch. **44**, 223 (1936). — *Surmondt*: Zbl. Chir. **61**, 70 (1934). — *Trendelenburg*: Die Hormone. Ihre Physiologie und Pharmakologie. Bd. 1. Berlin 1929. — *Thaddeä*: Die Nebennierenrinde. Leipzig 1936. — Erg. inn. Med. **54**, 753 (1938). — Die Nebenniereninsuffizienz und ihr Formenkreis. Leipzig 1941. — *Verzár*: Die Funktion der Nebennierenrinde. Basel 1939.
