

Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut des städt. Krankenhauses  
Westend, Berlin-Charlottenburg (Leiter: Prof. Dr. W. KOCH).

**Die angeborenen, bösartigen,  
sympathischen Nebennierengeschwülste im Licht  
ontogenetischer Betrachtungsweise.**

Von

FRIEDRICH STEIN.

Mit 5 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 23. September 1948.)*

Die sympathischen Nebennierengeschwülste gehören zu den seltenen Tumoren, so daß deshalb fast jeder einzelne zur Veröffentlichung kommt. Es ist bekannt, daß eine große Reihe dieser Tumoren das jugendliche, ja, das Kindes- und Kleinkindesalter bevorzugt. Trotzdem werden diese Geschwülste auch bis in das mittlere Lebensalter hinein beobachtet. Dabei hat sich die interessante Tatsache ergeben, daß bei den Geschwülsten, die in den höheren Altern auftraten, ausgereifere Formen der Geschwulstbildung gegenüber den undifferenzierten Formen besonders des Kleinkindesalters festzustellen waren. Es ist verständlich, wenn sich die gereiften Formen dem histologischen Bilde des Sympathicus und seiner Ganglien immer mehr einfügen, daß man aber aus diesen reiferen Formen wenig Rückschlüsse auf das besondere Wesen und die Stellung der Geschwülste im Vergleich zu anderen Geschwülsten des Körpers ziehen kann. Die unreiferen Geschwülste wiederum sind wegen ihrer histologischen Monotonie und Ähnlichkeit mit anderen unreifen Geschwülsten schwierig zu beurteilen. Trotzdem schien es uns möglich zu sein, gerade beim Rückgriff auf die Betrachtung der primitiven, sympathischen Geschwulstformen, Schlüsse auf die allgemeine Stellung der sympathischen Geschwülste ziehen zu können.

Wir wollen daher, fußend auf der histologischen Untersuchung eines offenbar sehr früh entstandenen und entwicklungsgeschichtlich frühester Form entsprechenden Nebennierentumors unsere Untersuchungsergebnisse und unsere Ansicht über die Entwicklung, Herkunft, Ausbreitung, „Metastasierung“ und Klassifizierung dieser Geschwülste erörtern.

Aus dem Schrifttum sind die Auffassungen über das Wesen dieser unreifen sympathischen Nebennierentumoren (Sympathoblastome) kurz wie folgt zu skizzieren: Es handelt sich um meist im Kindesalter

auftretende, vorwiegend in der linken Nebenniere lokalisierte, höchstens bis mandarinengroße Geschwülste von derber Konsistenz und guter Abgrenzbarkeit, die nicht eigentlich infiltrierend wachsen, jedoch sehr bösartig und meistens in eigenartiger Auswahl in die Leber, die Milz und in das Knochenmark „metastasieren“. Der histologische Bau dieser unausgereiften Tumoren zeigt lymphocytenähnliche, kleine, chromatinreiche und plasmaarme Zellen von kreisrunder Gestalt, welche sich eigentümlich reihen- oder ballenförmig, an manchen Stellen auch in Rosettenform gruppieren, häufig von interstitiellen Blutungen durchsetzt sind und im Primärherd wie auch in den „Metastasen“ völlig gleich gebaut sind.

Sie wurden von den ersten Beobachtern für Lymphzellensarkome, Rundzellensarkome und anderes gehalten, bis 1902 KRETZ, dann auch PICK und LANDAU auf die neuroektodermale Herkunft der Zellen auf Grund ihrer faserigen Protoplasmaausläufer hinwiesen, welche mit Gliafärbemethoden nachweisbar waren. Es wurden in der Folge die Tumoren als Gliome angesehen, bis es HERXHEIMER gelang, echte Nervenfasern mittels der BIELSCHOWSKYSchen Silbermethode in ihnen nachzuweisen und sie damit tatsächlich als neuroektodermalen Ursprung zu identifizieren.

Seitdem glaubte man, da ja das Nebennierenmark entwicklungsgeschichtlich aus dem sympathischen Nervensystem seinen Ursprung nimmt, an den „nervösen“ Charakter dieser Geschwulst und bezeichnete die Tumorzellen als „Sympathogonien“ = Sympathicusbildungszellen, da man sie als Mutterzellen sympathischer Nervenfasern bzw. Ganglienzellen ansah.

Die „Sympathogonione“ bilden die primitivste Stufe der aufsteigenden Entwicklungsreihe der „Ganglienzellgeschwülste“, welche folgende, bisher klassifizierte Formen aufweisen:

A. Die Neuroblastome: 1. Sympathogonione, 2. Sympathoblastome.

B. Die Ganglioneuroblastome: 1. Ausreifende Formen: a) Ganglioneuroma immaturum, b) Ganglioneuroma imperfectum. 2. Teilweise ausreifende Formen: a) Neuroblastoma gangliocellular, b) wucherndes Ganglioneurom.

C. Das Ganglioneuroma simplex.

Diese Nomenklatur ist insofern nur ein Notbehelf, als es zwischen den genannten Formen vom ersten unreifsten bis zum letzten reifsten Neuroblastom fließend alle Übergänge und Zwischenformen gibt, welche — wie auch in der übrigen Nomenklatur, beispielsweise der Gliome —, häufig die Verständigung zwischen den einzelnen Autoren verhindern, da der große Formenreichtum eine entsprechend hohe Zahl von Namensgebungen hervorgerufen hat.

BUTZ wies in seiner Studie an einem Fall von gemischtem Sympathoblastom 1940 darauf hin, daß wohl alle Formen der Reifegrade in einem Tumor nebeneinander möglich sind, daß jedoch die eigentlichen Exponenten der Malignität die unreifsten „Sympathogonien“ sind, welche noch äußerst bösartig metastasieren und infiltrieren, während die höher differenzierten Zellen sich ausgesprochen gutartig zeigen. Weiterhin soll der Charakter der Geschwülste entsprechend der weiteren Differenzierung mit steigendem Lebensalter an Bösartigkeit abnehmen.

Ausgesprochen bösartige, unreife Sympathogoniome bei Erwachsenen sind bisher nur einwandfrei von BARNEWITZ, BUTZ und BLUMENSAAT beobachtet worden. Es handelte sich hierbei um 37, 47 und 25 Jahre alte Individuen. Weit häufiger, um nicht zu sagen in der Regel, kommen die bösartigen Sympathogoniome bei Säuglingen und Kleinkindern vor.

Es handelte sich bei unserm Fall also um die unreifste Form der sympathischen, neuroektodermalen Geschwülste, und wir waren bemüht, HERXHEIMER, RINSCHIED, BÜLBRING und anderen Autoren folgend, Nervenfasern in ihnen nachzuweisen, was uns jedoch nicht gelang.

Vielmehr kamen wir im Verlauf weiterer Untersuchungen zu einiger Kritik an der bisherigen Auffassung dieser Tumoren als „unreifer Ganglienzellgeschwülste“.

Der Fall stellte sich klinisch nach der uns lebenswürdigerweise vom Kaiserin-Auguste-Viktoria-Kinderkrankenhaus überlassenen Krankengeschichte folgendermaßen dar:

4 $\frac{1}{2}$  Monate alter Säugling, der von seiner Mutter ins Krankenhaus gebracht wurde, da ihr der aufgetriebene Leib, die verminderte Aufnahmefähigkeit für Milch und das schlechte, blaugraue Aussehen des Kindes aufgefallen war.

Aufnahmebefund. Wolfgang R., 4 $\frac{1}{2}$  Monate alter Knabe, schreit unruhig und sieht cyanotisch aus; saubere Haut mit normalem Turgor und im allgemeinen reduzierter Eindruck. Für familiäre Belastung keine Anhaltspunkte. Es besteht Kraniotabes, Rosenkranz, Epiphysenverbreiterung. Rachen- und Mundhöhle reizlos. Herz und Lungen o. B. Der Bauch ist sehr stark vorgewölbt und von einem deutlich tastbaren, glatten, derben Lebertumor bis zum Nabel angefüllt. Die Milzkuppe ist ganz außen unter dem Rippenbogen zu fühlen. Ferner besteht ein Nabelbruch und doppelseitige Hydrocele.

Die zur Klärung der Diagnose angestellten Untersuchungen hatten folgendes Ergebnis: Blutbild: Erythrocyten 2,6 Mill., Hb 49%, Leuko 4200, Lympho 64, Segm 28, Stabk 3, Mono 4, Eosinoph 1.

Im Urin: Urobilinogen schwach vorhanden, Aceton ständig positiv, Zucker und Eiweiß ständig negativ, Acetessigsäure negativ.

Der Blutzucker betrug 240 mg-%, im Urin waren jedoch keine Zuckerkörper bei täglichen Untersuchungen nachzuweisen! Es wurde die Adrenalinempfindlichkeit geprüft und nach 0,2 cm<sup>3</sup> Adrenalinzufuhr (subcutan) ein Absinken des Blutzuckerspiegels von 240 auf 140 mg-% innerhalb von 3 Stunden beobachtet.

Die Temperatur zeigte ansteigende Tendenz, schwankte in den letzten Tagen zwischen 38 und 39,0 in den Mittagsstunden und stieg kurz vor dem Tode auf 40,0. Das Kind verstarb am 10. Tage nach der Aufnahme unter dem Bilde einer

schweren toxischen Störung. Es wurde wegen der hohen Blutzuckerwerte eine Glykogenspeicherungskrankheit in Erwägung gezogen, da keine entsprechende Zuckerausscheidung im Urin stattfand.

Die Obduktion fand am 21. 4. 46 im Pathologisch-Anatomischen Institut des Krankenhauses Westend, Berlin-Charlottenburg, 20 Stunden nach dem Tode statt. Laut Protokoll ergab sich folgender Befund (gekürzt):

Sekt.-Nr. 265/46, R., Wolfgang (Obduzent FR. STEIN). Die linke Niere ist durch einen kleinapfelgroßen Tumor, der anscheinend von der Nebenniere ausgeht, total verdrängt und klar von diesem abgegrenzt. Sie wiegt nur 20 g — im Gegensatz zur rechten Niere, welche 90 g wiegt — und ist nur halb so groß wie diese. Der kugelige Tumor ist derb und hat rötlich-gelbe Schnittfläche mit Neigung zu Blutungen. Er ist scheckig, von teils dunkelroten, teils gelblichweißen Herden durchsetzt, von einer glatten Kapsel umgrenzt. Die Nieren selbst sind nicht befallen und haben regelmäßige, glatte Oberflächen mit gut abziehbaren Kapseln. Rinden- und Markzonen sind gleichmäßig.

Die rechte Nebenniere ist klein und sitzt der Niere kapuzenförmig auf. Im Schnitt weist sie geschichteten Bau und ein gelbes, etwa pfefferkorngroßes Knötchen im Mark auf.

Die Leber wiegt 800 g und ist sehr derb, gummiartig elastisch, im Schnitt dunkelrot wie Rauchfleisch. Ihre Oberfläche hat flache, breite Höcker, ihre Kapsel ist gespannt. Im Schnitt sind keine Leberläppchen erkennbar. Sie sind durch breite, grobkonfluierende Tumorherde vollständig ersetzt. Auch in der Leber werden Blutungsherde an der dunkleren Färbung erkannt. Die Gefäße und Gallengänge sind durchgängig. Die Pfortader ist stark gestaut.

In beiden Hoden finden sich im Schnitt erbsgroße, aufgehellte Herde von weißlich-glasiger Farbe und derber Konsistenz. Ferner werden in der Magenschleimhaut linsengroße Knötchen gefunden, welche die Magenschleimhaut überragen. Des weiteren finden sich kleine, weißliche Knötchen auf dem Epikard der Vorderseite des Herzens.

An weiteren pathologischen Befunden ergeben sich nur eine starke Erweiterung beider Herzkammern und Vorhöfe, sowie Stauungserscheinungen im großen Kreislauf, Hydrocele beiderseits und Nabelhernie.

Histologisch bot sich das folgende Bild (Abb. 1).

*Primärtumor (linke Nebenniere)* Hämalaun-Eosin: Kleine, chromatinreiche, plasmaarme Tumorzellen von fast kreisrunder Gestalt liegen ballenförmig, bisweilen auch kettenartig in einem stromaarmen Gebiet. Gelegentlich sieht man Anordnung der Zellen in Rosettenform. Zwischen den einzelnen Ballen liegen reichlich rote Blutkörperchen frei im Interstitium. Fasern sind nicht erkennbar. Es besteht keine übermäßige Vascularisation. Nervenfasern oder Ganglienzellen werden nicht gefunden. Der ganze Tumor bietet ein einförmiges Bild. Er ist von einer ziemlich gleichmäßigen, fibrösen Kapsel umgrenzt, die in den untersuchten Schnitten nirgends durchbrochen ist (Abb. 2).

*Oliveirafärbung:* Bei der Versilberung zeigt sich ein sehr scharf konturiertes, universelles Maschenwerk, das jeweils kleine Zellballen in seinen Maschen

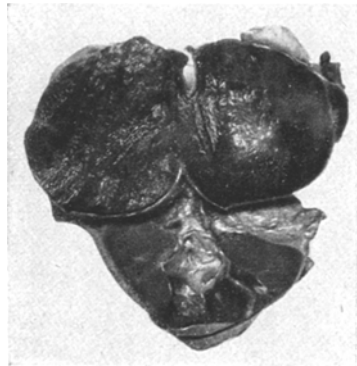


Abb. 1. Sympathogonion der Nebenniere. Primärtumor mit stark nach unten gedrängter Niere.

einschließt. Von den größeren, zirkulären Silberfasern gehen feine Fäserchen zwischen die Zellen und umspinnen das Protoplasma jeder einzelnen Zelle mit einem feinen Faserraum. Bei dem oft so sehr geringfügigen Protoplasma kommen die Fasern vielfach in Kernberührung. Im Bereich größerer Septen zeigen die Fasern geschlängelten Verlauf und verdichten sich wie in einer Art Zusammenlegung in etwas stärkere Gewebzüge. Die Silberfasern erinnern in keiner Weise an Nervenfasernzüge mit ihrem längeren und gestreckteren, über größere Strecken hin zu verfolgenden Verlauf und zeigen auch keine der typischen An- und Abschwelungen des Faserkalibers. Die Färbungen nach BIELSCHOWSKY und SCHULTZE-

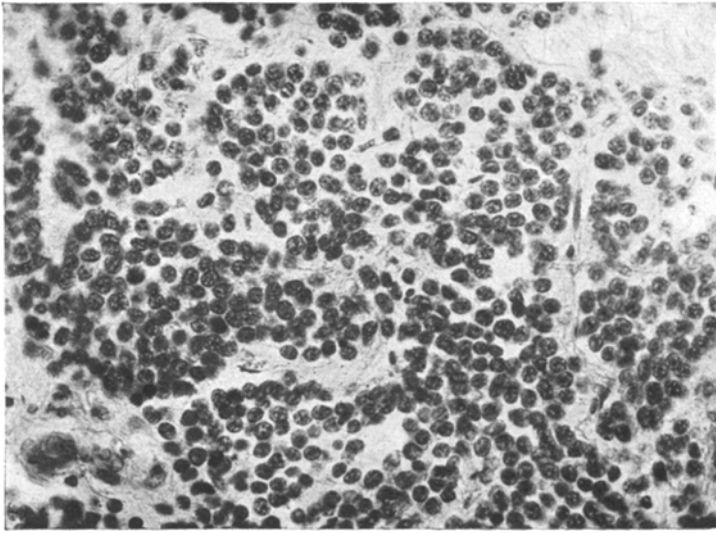


Abb. 2. Sympathogonion: Ballenförmige Anordnung der Sympathogonien-Neurocyten.

Gross fielen dementsprechend negativ aus. Mit van Gieson- und Azanfärbung traten nur die größeren Septierungen der Geschwulst hervor, wobei die nur sehr zarte, blasse Rotfärbung der Septen auf eine noch unvollkommene Ausreifung der kollagenen Fasern hindeutete, während die Azanfärbung sich deutlicher und auch bis in feinere Fasern auswirkte, aber in keiner Weise mit der universellen, netzförmigen Faserdarstellung bis zur einzelnen Zelle bei der Oliveiramehode verglichen werden konnte. Es wird daher der Meinung von Herrn Prof. STIEVE, der die Schnitte freundlicherweise mit begutachtete, zuzustimmen sein, daß in den Silberfasern präkollagene Fasern angenommen werden könnten.

In der rechten Nebenniere ließ sich — wie schon erwähnt —, ein etwa pfefferkorngroßer Tumor schon makroskopisch wahrnehmen. Er liegt im Mark und ist von der Rinde, die wohl erhalten ist, gut abgegrenzt, wobei streckweise auch eine Art Kapsel sich gebildet hat. Der Tumor setzt sich sonst genau wie der der anderen Seite aus Sympathogonienbällen zusammen und bietet auch in seiner faserigen Beimischung das gleiche Bild (Abb. 3).

*Hoden.* Die schätzungsweise linsengroßen, knötchenförmigen Herdbildungen in den Hoden zeigen im mikroskopischen Bild eine Aufteilung in wieder kleinere Bälle, die sich als Tumorzellen im Interstitium erweisen und die jeweils Hodenkanälchen in sich einschließen. Außerhalb des größeren Knotenkomplexes findet

sich normales Hodengewebe ohne interstitielle Tumorzunahme. Die Geschwulstzellen bieten in allen Einzelheiten dasselbe Bild wie die schon oben beschriebenen und haben keinen Zwischenzellcharakter. Die primitiven Hodenkanälchen sind etwas bedrängt, zeigen aber keine Durchwachsung durch Tumorzellen. Man sieht auch keine untergegangenen Hodenkanälchen.

Das vorher erwähnte Knötchen in der Magenschleimhaut liegt submucös und scharf abgesetzt gegen die muscularis mucosae einerseits und die eigentliche Magenmuskulatur andererseits. Die Magenschleimhaut zieht unversehrt über das Knötchen hinweg. Der Tumor umrahmt unter anderem stärkere Gefäße

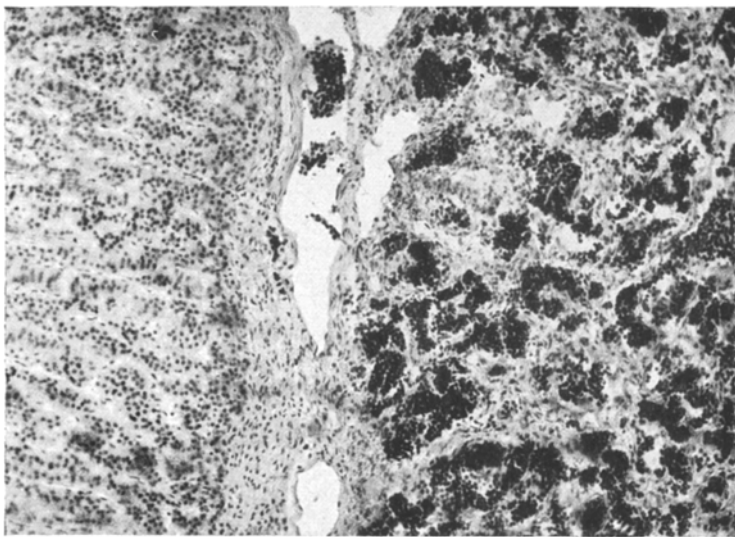


Abb. 3. „Metastase“ in der anderen Nebenniere: Sympathogonienballen im Mark, welche deutlich gegen die Nebennierenrinde abgegrenzt sind.

der Magenwand, zeigt im ganzen eine scharfe Abgrenzung und keine Ausläufer in der Nachbarschaft (Abb. 4).

Die Leber ergibt einen besonders aufschlußreichen Befund. Sie ist derartig von Tumormassen durchsetzt, daß man schätzungsweise nur noch ein Fünftel bis ein Zehntel des Lebergewebes sich erhalten geblieben denken kann. Die Tumorzellen lagern sich in großen rundlichen Haufen, die wieder wie im Primärtumor aus Ballen zusammengesetzt sind. Es sei vorweg bemerkt, daß Zellform und Faserung sich ebenso verhalten wie wir es bei den übrigen Geschwulstabsiedelungen beschrieben haben. Alle Geschwulstinseln sind scharf gegen das reduzierte und stark zusammengepreßte Lebergewebe abgegrenzt. Nirgends findet eine Infiltration in das Lebergewebe hinein statt. Im Gegenteil läßt sich feststellen, daß das Geschwulstgewebe jeweils durch zartere, teils auch breitere, derbere Bindegewebszüge gegen das Lebergewebe abgegrenzt ist. Infolge des Geschwulstdruckes sind die Leberzellinseln in schmale Stränge und Züge zusammengedrängt, scheinen aber sonst unbeschädigte Zellen in der üblichen Balkchenform zu führen, wenn auch die Läppchenstruktur kaum noch auszumachen ist.

Das Gallengangs- und Gefäßsystem der Leber ist unverändert. Im mikroskopischen Präparat fällt auf, daß man in größeren Bezirken innerhalb der Geschwulstnetze an Stelle der Geschwulstzellen Blutkörperchen in Haufenanordnung

wie die Geschwulstzellen liegen sieht, und daß viele dieser netzartigen Räume zellfrei sind, wobei angenommen werden kann, daß entweder Geschwulstzellnester oder Blutzellnester ausgefallen sind. Da man keinerlei Untergang von Leberzellen und auch keinen Zerfall von Tumorzellen sieht, ist anzunehmen, daß die Maschenblutungen aus dem Capillarstrom der Geschwulstmassen stammen und nicht aus Blutungen aus dem ursprünglichen Lebercapillarsystem herrühren Tumoreinbrüche in das Gefäßsystem wurden auch in der Leber nicht bemerkt (Abb. 5).

Dieser Befund an der Leber gibt unseres Erachtens den hauptsächlichsten Aufschluß über die Frage der etwaigen „Metastasierung“

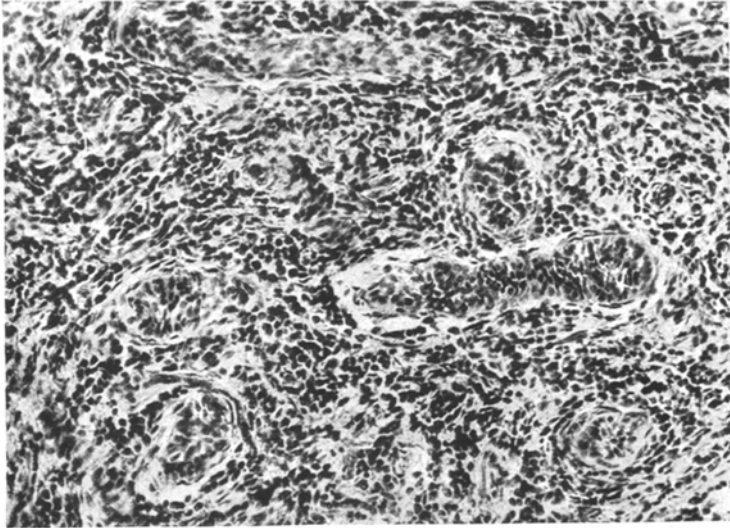


Abb. 4. Hoden: Die Hodenkanälchen liegen wie Inseln in der interstitiellen Tumorzellinfiltration, sind jedoch nirgends druckgeschädigt.

und über die Einordnung der Geschwulstzellbildung in den Organen im Hinblick auf ihre Entstehung. Wenn wir keine Gefäßeinbrüche gesehen haben, und wenn auch keine Lymphknotenmetastasen in Beziehung zum Primärtumor gefunden wurden, so ist dem entgegenzuhalten, daß im Schrifttum Gefäßeinbrüche, wenn auch nur selten (BÜLBRING) gefunden worden sein sollen. Ferner sind auch in den intra- und retroperitonealen Lymphknoten Geschwulstabsiedelungen nachgewiesen. Das läßt auf den ersten Blick die Deutung zu, daß es sich bei dem Sympathogoniom um echte, metastasierende Geschwulstbildungen handeln müßte.

Wie wir über das histologische Bild in der Leber berichtet haben, spricht hier alles gegen die Annahme, daß die Geschwulstbildung in der Leber echten Metastasen — ausgehend von einem Primärtumor — gleichzusetzen sei. Man hat hier in erster Linie die Berechtigung,

die Entstehung der Geschwulst auf die gleichzeitige Wucherung von Neurocyten des ubiquitären Sympathicus an Ort und Stelle anzunehmen. Das würde dann natürlich für die Geschwulstknötchen, die wir in den übrigen Organen gefunden haben, ebenso zutreffen. So ist es auch nicht notwendig, die vorerwähnten Geschwulstabsiedelungen in den Lymphknoten als Metastasen anzusprechen, da auch dort die Zellwucherungen in gleicher Weise entstanden sein können wie wir

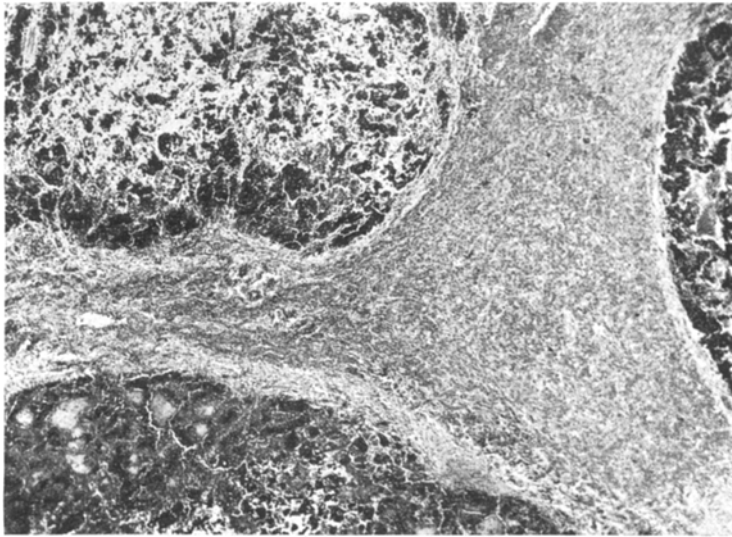


Abb. 5. „Lebermetastase“: Zwischen den Tumormassen das stark komprimierte, aber nicht atrophische, keine Läppchenstruktur mehr aufweisende Leberparenchym. Große Bluträume im Tumor.

es für unsere Organbefunde gedeutet haben. In dieser Auffassung wurden wir bestärkt, weil eben in vielen anderen Fällen — wie auch in dem unsrigen — keine Lymphknotenbeteiligung, insbesondere keine regionäre, gefunden wurde. Daß bei so polyvalenten, embryonalen Zellen wie den Neurocyten Eindringen in die Gefäße beobachtet wurde, braucht nicht bedeutungsvoll zu sein, da die Einwanderung auch durch präformierte Stomata und nicht durch destruiierende Wandzerstörung erfolgen kann. Es würde jedenfalls eine viel zu weit gehende Schlußfolgerung sein, das ektodermale Sympathogonion als Sarkom anzusprechen, auch wenn man das sog. „Gliosarkom“ anführen wollte, dessen Sarkomcharakter doch sehr umstritten ist. *Wir glauben daher, die Geschwulstverteilung des Sympathogonioms auf die Systemwucherung von Neurocytenanlagen zurückführen zu müssen.*

Die Frage, wann und in welcher Weise sich die embryonalen Neurocyten zum spinalen oder vegetativen Nervensystem zuordnen, ist



eine besondere und läßt sich wohl entwicklungsgeschichtlich noch nicht beantworten. Daß aber die generalisierte vegetative Geschwulstentwicklung der inneren Organe an die ebenfalls generalisierte Tumorbildung der Peripherie bei Morbus Recklinghausen denken läßt, erscheint uns einleuchtend, zumal es sich um einen ontogenetisch verwandten Zellkreis handelt.

Es erhebt sich die Frage: Kann es sich bei den beschriebenen Geschwülsten tatsächlich um eine bösartige Wucherung „unreifer Ganglienzellen“ handeln — wie von verschiedenen Autoren angenommen wird — und besteht der Name „Sympathogonion“ zu Recht?

Eine gewisse Klarheit kam in die diagnostische Wirnis dieser Geschwulstarten, als KRETZ, SCHILDER u. a. einwandfrei vom neuroektodermalen Ursprung dieser Zellen sprachen und sie auf Grund ihrer Lage und ihres Ausgangsortes dem sympathischen Nervensystem zuordneten. Sie hielten die Zellen für Sympathicusbildungszellen und leiteten demgemäß den Namen „Sympathogonion“ davon ab. Allerdings glaubten sie an eine gliöse Abstammung der Geschwulst (SCHILDER, LAPOINT, KÜSTER, LECENE), da sie die darin vorkommenden, mit einem feinen Faserwerk gefüllten Hohlkugeln mit Gliomrosetten verglichen. Jedoch wurde die Gliomtheorie aufgegeben, als WRIGHT den Aufbau der Gewächse mit fetalen Sympathicus- und Nebennierenanlagen verglich und dort die gleichen Rosettenbildungen fand. Er nannte die Geschwulst „Neuroblastom“, und seine Auffassung ist heute die allgemeine, besonders, nachdem es HERXHEIMER und später RINSCHELD gelang, Nervenfasern in den Tumoren nachzuweisen.

Wir möchten die angestellten Untersuchungen nicht anzweifeln, sind jedoch der Meinung, daß die aus den Beobachtungen abgeleiteten Theorien und Diagnosen zu eng gefaßt sind und einer Kritik an manchen Stellen aus diesem Grunde nicht standhalten.

Allein die Tatsache, die von allen Forschern zugegeben wird, daß die bewußten Nervenfasern nur in etwa der Hälfte der Fälle nachweisbar sind, ist doch auffallend und kann wohl nicht nur durch Unzulänglichkeit der Methoden erklärt werden. Auch soll man nicht verschweigen, daß in einer Reihe von anderen Fällen dagegen mit Gliafaserfärbungen, Fibrinfärbungen der verschiedensten Methoden Faserelemente darstellbar waren (z. B. Fall v. BARNEWITZ, Gliafasern).

Ferner: Die ganze Geschwulst wird als eine bösartige Wucherung „embryonaler Ganglienzellen“ erklärt. Es wären dann die Nervenfasern als von den Ganglienzellen produziert vorzustellen, und es wäre damit die alte Neuronenlehre in Anwendung gekommen. Dann müßte man die gesamte Fasermenge als durcheinandergewirbelte Neuriten ansehen, die in ihrer Gesamtheit das Stroma der Geschwulst darstellen. Erscheint dies wahrscheinlich? Gibt es ferner eine Geschwulst von

Ganglienzellen, welche derartig bösartig metastasiert? Die überhaupt metastasiert? Und gibt es sie nur beim Sympathicus? Es wären dann dies die einzigen Fälle von Ganglienzellkrebsen, die in der Literatur beschrieben worden sind.

Ganz abgesehen davon, ob man „Anhänger“ der Neuronenlehre ist oder nicht, wirkt ein Blick auf das histologische Bild der Geschwulst nicht sehr überzeugend für die Diagnose: Ganglienzellkrebs mit pathologisch gesteigerter Nervenfaserbildung.

Die ganze Problemstellung wurde mit einem Male zurückgestellt oder aufgegeben, als es gelang, Nervenfasern in der Geschwulst nachzuweisen und photographisch festzuhalten (RINSCHIED). Ja, es wurde sogar der Ursprung einer Nervenfaser aus einem Fortsatz oder Protoplasmaausläufer einer „embryonalen Ganglienzelle“ gesehen und in derselben Arbeit zur Abbildung gebracht. Danach schwieg die Diskussion. Die Diagnose: Ganglienzellwucherung mit bösartiger Metastasierung lag unbezweifelt fest.

Doch hat es den Anschein, als habe man sich auf Grund einseitiger Forschungsrichtung allzusehr auf die „nervale“ Linie festgelegt und nicht gebührend berücksichtigt, daß schon die Grunderkenntnis der ektodermalen Herkunft der Geschwulstzellen und ihres embryonalen Charakters vielerlei Entwicklungsmöglichkeiten in sich birgt und nicht nur eine einzige. Feststeht zunächst nur das eine, daß es sich um Neurocyten bzw. Neuroblasten handelt, die bei ektodermaler Herkunft auf einer sehr frühen Entwicklungsstufe stehengeblieben sind. Daraus auf Ganglienzellen zu schließen, hieße nach unserer Meinung schon einen Schritt zu weitzugehen. Der embryonale Zustand der Tumorzellen ist hier auch nicht, wie gewöhnlich bei Krebs, als Zeichen maligner Wachstumsform, sondern entwicklungsgeschichtlich zu betrachten und zu werten, da es sich um eine vorwiegend bei Säuglingen vorkommende, wahrscheinlich schon intrauterin entstandene Form handelt.

Aus der neuroektodermalen „Ganglienzelleiste“ (deren Name auch nicht ganz berechtigt zu sein scheint), können sich nach unserer heutigen entwicklungsgeschichtlichen Auffassung dreierlei Zellarten entwickeln: die Ganglienzellen, die Gliazellen und die von vielen Forschern als „periphere Glia“ bezeichneten SCHWANNschen Zellen. An der gemeinsamen Abstammung dieser Zellarten vom äußeren Keimblatt wird heute allgemein nicht mehr gezweifelt. Es muß daher wohl auch eine gemeinsame Zwischenform — in Gestalt der in unserem Fall vorliegenden Neurocyten — existieren, aus welchen sich die einzelnen differenten Formen erst allmählich entwickeln.

Es wird nun auch verständlich, warum ursprünglich von vielen Untersuchern diese Geschwülste für Gliome gehalten wurden, weil sie tatsächlich vieles in ihrem Erscheinungsbild mit diesen gemeinsam

haben können, was wiederum nicht verwunderlich ist, da die Neurocyten ihnen mindestens ebenso nahestehen wie den Ganglienzellen.

Hierfür spricht nicht nur die beiden gemeinsame Neigung zur Rosettenbildung im Aufbau, sondern nach unserer Meinung auch die Möglichkeit, daß die Neurocytentumorzellen mit den bei allen gliösen Reaktionen im Körper eine Rolle spielenden „Körnchenzellen“ identisch sind.

Beim gliösen Abbau unterscheidet SPIELMEYER 2 Formen: den fixen und den mobilen Abbau, wobei er den mobilen als eine Steigerung des fixen Typs ansieht. Beim mobilen gliösen Abbau spielen nun — nach SPIELMEYER — die „stark chromatinhaltigen, kleinen, lymphocytenähnlichen Körnchenzellen“, die „mobil“ sind, die Hauptrolle als zerstörende, aufnehmende und abtransportierende Elemente. Ferner haben nach SPIELMEYER diese kleinen Gliazellen die Fähigkeit, das zerstörte Gewebe durch eine starke Faserbildung zu ersetzen. Der fixe Abbau mag in diesem Zusammenhang unerörtert bleiben.

MERZBACHER nennt diese selben Körnchenzellen — im Zusammenhang mit echten Gliomen — „embryonale Aufbauzellen“ (zit. nach SPIELMEYER). Er trifft damit unseres Erachtens genau die noch nicht differenzierten Neurocyten.

Eine ebenso wichtige Feststellung zu diesem Problem ist der von LAZAREW ausgesprochene Satz: „Die Körnchenzelle ist in der Embryonalzeit des Daseins sehr verbreitet“ und „Der Formenreichtum des gliösen Gewebes ist wohl keinem anderen gleichzustellen . . .“. Er sagt ferner: „In unreifen Gliomen läßt sich das Syncytium nur mit Mühe unterscheiden. Meist stellt es nur ein zartes Sympasma dar, die Masse besteht aus nackten Kernen . . . das Sympasma muß erst hartnäckig gesucht werden, es braucht auch gar nicht vorhanden zu sein.“

BIELSCHOWSKY und LOTMAR halten auch rein zellige Gliome für möglich. Auch RIBBERT legte die Beziehungen zwischen Gliazellen und -fasern dar. Er meinte, daß das Protoplasma ganz in der Bildung von Fasern aufgegangen sein kann. SINGER und SELTER fügen dem hinzu, daß bei unausgereiften Gliomen die fibrilläre Glia zum Stroma der Geschwulst werden kann. Ferner weisen sie darauf hin, daß auch Medulloblastome Nervenfasern enthalten.

MARBURG und WOHLWILL sind der Überzeugung, daß in den Neuroblastomen, die eine unreife Form der Gliome darstellen, die Möglichkeit der Weiterentwicklung nach der gliogenen und neurogenen Seite hin für die zelligen Bestandteile gefunden werden kann. Dies entspricht für die cerebralen Gliome genau dem, was wir den Neurocyten unserer Nebennierengeschwulst zusprechen möchten, nämlich: die Pluripotenz der Entwicklungsmöglichkeit.

Abschließend möchten wir aus der Menge der Gliomliteratur nur noch ein uns wichtig erscheinendes Wort zitieren. Es stammt von BIELSCHOWSKY: „In dem Gewirr der verschiedenen Gliomformen werden nur embryogenetische Gesichtspunkte gewisse Klarheit bringen können.“

Wir haben uns bemüht, in Anwendung dieses Satzes das Sympathogonion unter embryogenetischen Gesichtspunkten zu betrachten. Dementsprechend wurde unsere Aufmerksamkeit als nächstes auf die dritte Kategorie der neuroektodermalen Zellentwicklungsmöglichkeiten gelenkt: die SCHWANNschen Zellen.

Und wieder konnte eine gewisse latente Verwandtschaft zwischen ihnen und den embryonalen Neurocyten, ihren Mutterzellen, bemerkt werden.

Die Fragestellung an Hand unseres Falles ist doch die, ob die in einigen Fällen von den verschiedenen Autoren festgestellten Nervenfasern in der Geschwulst den Rückschluß auf Ganglienzellen als ihre Produzenten zulassen oder nicht.

Mit der Ganglienzelltheorie wäre die Neuronenlehre CAJALS und HEIDENHAINS bestätigt, welche besagt, daß die Ganglienzelle und ihre sämtlichen Faserausläufer eine „Einheit“, das „Neuron“ darstellen und auch im Falle einer Verletzung allein zur Regeneration der Nervenfasern imstande seien. Den SCHWANNschen Zellen schreibt diese Lehre lediglich Funktionen als Begleithüllungen zu (Vergleich mit der Isolierung elektrischer Kabel).

Dies blieb nicht unwidersprochen: BOEKE, BIELSCHOWSKY, BERBLINGER und EDINGER engten sie zunächst dahin ein, daß die SCHWANNsche Zelle immerhin ein adäquates, ektodermales Medium für die vorsprossenden Fasern seien, die sie zwar auch nur als Begleitschicht, aber als spezifisch und lebensnotwendig ansahen.

SPIELMEYER, BETHE, BORST, MARGULIES und SCHMINCKE gingen noch weiter und erklärten auf Grund ihrer eingehenden Forschungen — besonders bei den Regenerationsvorgängen an verletzten Nerven — die SCHWANNschen Zellen für „Fibrilloblasten“, die imstande seien, axoblastisch zu wirken, d. h. aktiv und autogen Nervenfasern zu bilden. SPIELMEYER drückte das Problem am kürzesten und klarsten aus: „Die Frage spitzt sich zu, ob die SCHWANNschen Zellen axoblastisch, Faserbildner sind, oder ob sie nur die biologische Bedeutung von Gliazellen haben und lediglich Faserträger sind.“

Wie SPIELMEYER erklärt (zit. nach SINGER und SEILER), sind die SCHWANNschen Zellen als nicht bestimmt differenzierte, ektodermale Zellen pluripotent und können z. B. ihrer geringen Differenzierungshöhe wegen als ektodermale Gebilde axoblastische Eigenschaften entwickeln.

DÜRCK sagt in seiner Arbeit über Beri-Beri, daß die SCHWANNschen Zellen Neuroblastenreihen darstellen, welche nie aufhören, Nervengewebe zu sein. Es scheint, daß nach den ausgiebigen Studienmöglichkeiten nach den beiden Weltkriegen an regenerierenden Nervenfasern nach unserem heutigen Erkenntnisstande an der neuroblastischen Fähigkeit der Beteiligung der SCHWANNschen Zellen nicht mehr gezweifelt wird, wenn auch alle Untersucher darauf hinweisen, daß die erfolgreiche Regeneration eines Nerven nur unter zentralem Einfluß möglich wird — „unter der Suprematie der Ganglienzelle“ —, wie HELD es formulierte.

Das Wesentliche für uns ist, daß die periphere Nervenfaser pluricellulärer Entstehung ist und nicht unicellulärer, wie die Neuronenlehre es behauptete.

Es würde im Rahmen dieser Arbeit zu weit führen, weitere Ergebnisse der Regenerationsforschung an peripheren Nerven anzuführen. Nur auf eine Tatsache sei noch hingewiesen, die BETHE angegeben hat: Nach seinen Untersuchungen regenerieren abgetrennte Nervenfasern beim Neugeborenen — und nur bei diesem — autögen, also ohne das abgetrennte zentrale Stück mit seinem „zentralen Einfluß“. Auf diese Tatsache kommen wir später noch einmal zurück.

Es ist zur Vermeidung von Irrtümern wichtig, zu wissen, daß die oben geschilderte Bedeutung der SCHWANNschen Zellen bei der Nervenfaserbildung vorläufig nur bei der Regeneration von Nerven angenommen wird, daß dagegen embryogenetisch von den meisten Forschern die Ansicht vertreten wird, der Neuroblast sei das Primäre, treibe seine Neuriten auf „autochthon“ vorhandenen „Plasmodesmen“, welche lediglich als „Nervenfürer“ fungieren, bis an die ihnen bestimmten Endorte an der Peripherie des Körpers vor. Erst später setzt nach und nach die Markumhüllung, die sog. Myelinisation ein.

Diese geht, wie auch SCHERER in seiner Arbeit über die „Embryologie der Glia“ bemerkt, nur unter Mitwirkung unreifer Zellelemente vor sich, die erst während der Myelinisation ausreifen. SCHERER spricht diesbezüglich von einer „physiologischen Myelinisationsglose im Cerebrum auf der Höhe der Myelinentwicklung“.

Diese Beobachtung, die er an Hand von Reihenuntersuchungen embryonaler Gehirne machte, erscheint uns sehr wichtig für die eventuelle Schätzung des Zeitpunktes, bzw. des Stadiums, an welchem die in unserem Falle behandelte Geschwulstart sich zu entwickeln begonnen hat.

Der gleiche Verfasser schreibt in derselben Abhandlung, daß er beim 33 cm langen Embryo noch keine Ganglienzellen, sondern lediglich das Neuroblastenstadium gefunden habe. Er gibt ferner fast ubiquitäre Keimlager von indifferenten, lymphocytenähnlichen Zellen zu, die beim Neugeborenen auch noch vorhanden sind und die oben beschriebenen Beobachtungen von BETHE bezüglich Regenerationsfähigkeit selbst des peripheren Endes durchtrennter Nervenfasern bei Neugeborenen durchaus erklären können.

Man kann zweifellos die von SCHERER in sehr gründlicher Serienschnittarbeit getroffenen Feststellungen über die Myelinisation im Gehirn zeitlich auf die Verhältnisse in der Peripherie des Körpers übertragen. Diese sind verständlicherweise viel schwerer zu übersehen und nie im Zusammenhang zu beobachten. Es ergeben sich dann die nach der Theorie von HERXHEIMER erforderlichen Bedingungen zur Geschwulstentwicklung und Entartung von Zellverbänden, nämlich: die Entwicklungsstörung.

Man kann sich vorstellen, daß in irgendeinem Stadium der oben beschriebene Myelinisationsprozeß in seiner peripheren oder zentralen Steuerung gestört ist und daß als Folge dessen zu diesem Zeitpunkt die generalisierte Geschwulstbildung einsetzt.

In diesem Zusammenhang sei auf eine der wenigen über den Sympathicus bekannten entwicklungsgeschichtlichen Tatsachen hingewiesen, die GRAUPNER als erster angab: „Die sympathischen Nervenfasern entwickeln ihre Markscheiden erst allmählich bis zum 30. Lebensjahr. Im Gegensatz zu den spinalen Nervenfasern, deren Markentwicklung in den ersten Lebensmonaten vollendet wird, ist ihre Markscheidenentwicklung extrauterin, bei der Geburt völlig unentwickelt. Die Markentwicklung erreicht ferner beim sympathischen System nie so hohen Grad wie beim cerebro-spinalen Nerven.“ Man könnte hierin eine Erklärung finden für die wenigen, aber doch vorkommenden Sympathogoniome, die in höheren Lebensaltern (25 bis 47 Jahre) beobachtet worden sind (BARNEWITZ, BLUMENSAAT, BUTZ). POLL äußert sich hierzu dahingehend, daß die Sympathogonionzellen, die Neurocyten, im „Schlummerzustand“ lägen und bis zum 10. Lebensjahr noch imstande sein könnten, sich zu Ganglienzellen zu differenzieren.

Was bietet nun in unserem Falle einen Hinweis auf die Verwandtschaft der Geschwulstzellen mit den SCHWANNschen Zellen? Neben der rein morphologischen Ähnlichkeit der Zellreihen der Neurocyten mit den sprossenden Ketten SCHWANNscher Zellen insbesondere bei Regenerationsvorgängen — die vielleicht etwas Zufälliges oder Subjektives darstellen kann — kommt noch eine weitere Tatsache hinzu. Von allen beschriebenen Sympathogoniomen sind außerordentlich ausgedehnte „Metastasierungen“ beschrieben worden. Man kann nicht sagen, daß gerade bösartige Metastasierung eine typisch ganglionäre Eigenschaft wäre. Im Gegenteil, es ist uns nicht gelungen, auch nur einen einzigen Fall von echter, bösartiger, metastasierenden Ganglienzellgeschwulst in der Literatur zu finden. Diese Neigung zur Metastasierung kann man ebenso berechtigt gegen die Theorie der Gliomverwandtschaft ins Feld führen, denn auch bei den Gliomen ist das Vorkommen echter Metastasen sehr zweifelhaft.

Am ehesten wird man bei der SCHWANNschen Zelle diese Neigung zur Ausbreitung unter dem neuroektodermalen Zellkreis finden, wenn auch allerdings nicht im Sinne einer Metastasierung, als vielmehr in einer besonderen Neigung zu „primärer Multiplizität“, oder besser gesagt: Systemerkrankung.

Schon anderen ist die in frühestem Lebensalter auftretende, gewissermaßen „komplette“ Verbreitung dieser Sympathogoniongeschwülste aufgefallen und hat sie zu der Frage veranlaßt, ob es sich

hierbei nicht um eine echte Systemerkrankung handeln könnte (CAPALDI, MATZDORFF). Auch SOMMERFELD schließt sich dem an und hält eine Metastasierung von Ganglienzellen für unmöglich. Gegen eine Metastasierung spricht auch die seltene, auch in unserem Falle nicht beobachtete Aussaat in die regionären Lymphknoten, die trotz der Ausbreitung der Geschwulst in die entferntesten Körperteile (Hoden, Magenschleimhaut, Prostata) fehlte!

Zur Frage der Systemerkrankung ist zu bemerken, daß gerade bei den SCHWANNschen Zellen eine besondere Vorliebe für multiples Auftreten von Geschwülsten und Proliferationen vorhanden ist, und daß man in Erinnerung an die von VEROCAÿ beschriebenen Tumoren der SCHWANNschen Scheiden sich der Parallelenziehung nur schwer enthalten kann (Neurofibromatosis Recklinghausen). VEROCAÿ erklärte die multiplen Tumoren und Gliomatosen der SCHWANNschen Scheiden aus „undifferenziert liegengebliebenen Zellen, welche zur Bildung der verschiedensten Nervenzellen imstande sein sollen“ (zit. nach HERXHEIMER-REINKE).

In einer anderen Arbeit zitiert VEROCAÿ die KOHNSche Feststellung, daß das ganze sympathische Nervensystem aus den Neurocyten, den Nervenursprungszellen hervorgehen soll. Daher läßt er die multiplen Geschwülste sich aus „undifferenziert liegengebliebenen Zellen“ entwickeln. Man ersieht, daß KOHN schon frühzeitig das gesagt hat, was in den letzten Arbeiten über das Sympathogonion in Verfolgung einer einzigen Spur unseres Erachtens zu wenig beachtet wurde.

VEROCAÿ erkannte den engen entwicklungsgeschichtlichen Zusammenhang zwischen den Geschwülsten des Zentralnervensystems (Gliome) und des peripheren Systems (Neurome, Schwannome). Er erklärte bei der RECKLINGHAUSENSchen Krankheit das Bindegewebe für sekundär, die SCHWANNschen Scheidenwucherungen für primär, die sich auch neuroepithelial von den Neurocyten herleiten.

Der gleiche Zusammenhang will bei der hier besprochenen Geschwulst des sympathischen Nebennierenmarkes beachtet sein. Die Verschiedenheit des färberischen und morphologischen Verhaltens der einzelnen bis jetzt beschriebenen Sympathogonione wie auch ihre vielfach variierende Ähnlichkeit mit den einzelnen neuroektodermalen Zellformen brauchen uns bei Berücksichtigung ihrer entstellungsgeschichtlichen Zusammenhänge nicht mehr unsicher zu machen. Vielmehr können wir erst bei einer Gesamtschau aller beobachteten und beschriebenen Sympathogonione zu einer ungefähren Vorstellung der Zellzugehörigkeit und -möglichkeiten gelangen, denn kein Tumor gleicht bis in alle Einzelheiten genau einem anderen. Daher läßt sich auch niemals aus einem Einzelfall eines Tumors eine „Gesetzmäßigkeit“

ableiten, sondern nur die lebendige Vorstellung der Zellherkunft und -bildungsmöglichkeiten erlaubt eine einigermaßen sichere Klassifizierung.

Da es sich bei unserer Geschwulst um sympathische Elemente handelt, sei bezüglich der „Multiplizität“ oder „Systemerkrankung“ daran erinnert, daß es auch Untersucher gab, die die RECKLINGHAUSEN'sche Erkrankung auf rein sympathischer Grundlage erklärt wissen wollten. Ob sie Recht hatten, wird niemand beweisen können, bevor nicht eine spezifische färberische Differenzierung sympathischer und cerebrospinaler Nerven Elemente möglich ist. Immerhin besteht heute die besonders von PH. STÖHR'S Schule geförderte Tendenz, die Einheitlichkeit des autonomen, vegetativen Nervensystems, nicht nur in der funktionellen Reaktion, sondern auch in morphologischer Hinsicht zu betonen.

#### *Zusammenfassung.*

Es soll angeregt werden, die die „Sympathogoniome“ bildenden, schon seit langer Zeit als einwandfrei neuroektodermale Neurocyten erkannten Zellen nicht mehr als „unreife Ganglienzellen“ zu bezeichnen. Denn der Beweis für diese Spezialisierung erscheint trotz, oder gerade wegen des gelegentlichen, möglichen Nachweises von Nervenfasern nicht als erbracht. Es wird versucht, alle bisher beobachteten Sympathogoniome unter einem gemeinsamen Gesichtspunkt zu betrachten, und es wird vergleichend morphologisch und entwicklungsgeschichtlich darauf hingewiesen, daß die Neurocyten den übrigen neuroektodermalen Zellen (Gliä- und SCHWANN'schen Zellen) mindestens ebenso nahe stehen wie den Ganglienzellen. Weiterhin wird aus der außerordentlich gleichmäßigen Verbreitung der Geschwulst die „Metastasierung“ in Zweifel gezogen und die Möglichkeit einer „systematischen Erkrankung“ aus der Verwandtschaft mit den SCHWANN'schen Zellen und den bei diesen vorkommenden generalisierten, multiplen Tumoren abgeleitet (RECKLINGHAUSEN'sche Erkrankung). Grundsätzliche entwicklungsgeschichtliche und ontogenetische Erkenntnisse werden herangezogen, um die Pluripotenz der Neurocyten zu betonen, die von Fall zu Fall in Richtung auf gliöse, ganglionäre oder auf SCHWANN'sche Zellen zielen kann, wodurch die Verschiedenartigkeit der vorkommenden Sympathogoniome erklärt werden kann, da sie in dieser Beziehung den gliösen Geschwülsten sehr ähnlich sind. Es wird die rein gangliocelluläre Auffassung dieser Geschwülste bestritten und aus vielen Gründen für zu eng befunden.

Der Vollständigkeit halber muß hinzugefügt werden, daß im sympathischen Nervensystem noch eine vierte Differenzierungsmöglichkeit der Neurocyten — bzw. Sympathogonien existiert: die chromaffine Zelle, so daß das von POLL aufgestellte Schema.



Sympathogonie

Sympathoblast

Phäochromoblast

Symp. Ganglienzelle

Phäochromocyt

folgendermaßen erweitert werden müßte:

Sympathogonie = Neurocyt

Lemmoblast

Neuroglioblast

Sympathoblast

Phäochromoblast

SCHWANNsche Zelle

Gliazelle

symp. Ganglienzelle

Phäochromocyt

Dies vegetative Schema entspricht, abgesehen von der chromaffinen Zelle, den im übrigen Nervensystem geltenden entwicklungsgeschichtlichen Zusammenhängen. Wieweit man diese Neurocyten mit den „neurohormonalen Zellen“ SUNDER-PLOSSMANNs bzw. den „neurogenen Nebenzellen“ STÖHRs identifizieren soll, bleibt vorbehalten.

### Literatur.

- BARNEWITZ: Frankf. Z. Path. **26** (1922). — BENEKE: Beitr. path. Anat. **30** (1901). — BLUMENSAAT: Virchows Arch. **269**, 28. — BORST: Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1902. — BÜLBRING: Virchows Arch. **268** (1928). — BUTZ: Virchows Arch. **306** (1940). — CAPALDI: Frankf. Z. Path. **28**, 603 (1922). — FÖRSTER-BUMKE: Handbuch der Neurologie. 1936. — GRAUPNER: Beitr. path. Anat. **24**. — HERXHEIMER-REINKE: Allgemeine Geschwulstlehre. — HEUSCH: Virchows Arch. **255**. — LAPOINTE and LECENE: Arch. méd. exper. **19** (1907). — LAZAREW: Virchows Arch. **287** (1932). — MATZDORFF: Virchows Arch. **266** (1927). — RINSCH: Virchows Arch. **297** (1936). — SCHERER: Virchows Arch. **294** (1935). — SIEGMUND u. DIETRICH: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie. 1930. — SINGER u. SEILER: Virchows Arch. **287** (1932). — SPIELMEYER: Histopathologie des Nervensystems. 1922. — TELLO, F.: Vorträge und Aufsätze über die Entwicklungsmechanik der Organismen, H. 32. 1923. — VEROCAY: Zbl. Path. **20**. — WRIGHT: J. exper. Med. (Am.) **12**, No 4 (1910).