

Aus dem Pathologischen und Bakteriologischen Institut der Hauptstadt Hannover
(Vorstand: Prof. Dr. med. M. NORDMANN).

Über ein multizentrisches Phäochromoblastom*.

Von

H. J. LÖBLICH.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. Februar 1953.)

Man kann die bis heute bekannten Tumoren des chromaffinen Systems in 2 große Gruppen einteilen, nämlich einmal in die, die im Mark der Nebenniere ihren Sitz haben und zum anderen diejenigen, die ihren Ausgang von den Paraganglien des sympathischen Nervenplexus, einschließlich des Grenzstranges und der ZUCKERKANDLSchen Organe der Aortengabel nehmen. Sie sind als Paragangliome (ALLEZAIS und PEIRON) oder als Phäochromocytoeme (PICK) bekannt, am gebräuchlichsten ist heute die von PICK vorgeschlagene Bezeichnung.

Die größte Zahl dieser äußerst seltenen Tumoren erstreckt sich auf die Geschwülste des Nebennierenmarkes, von denen DIETRICH und SIEGMUND 1926 in ihrem Handbuchartikel erst 15 Fälle zusammenstellen konnten. Ihnen waren damals noch keine Beobachtungen über maligne und metastasierend wachsende Formen dieser Reihe bekanntgeworden. Von den in Paraganglien des Grenzstranges oder denen der Aortengabel entstandenen Phäochromocytoemen waren 1926 nach DIETRICH und SIEGMUND erst 3 sichere, ebenfalls gutartige Tumoren beschrieben worden. DIETRICH und SIEGMUND erwähnen zwar damals schon die theoretische Möglichkeit des unreifen Phäochromocytoems, können aber noch nicht über einen derartigen Tumor des chromaffinen Systems berichten. Ein von ALLEZAIS und IMBERT (zit. nach DIETRICH und SIEGMUND) beschriebener Tumor dieser Reihe wird von MILLER als unsicher bezeichnet, vor allem im Hinblick auf die geringe Entwicklung und fehlende Chromierung des Protoplasmas.

NORDMANN und LEBKÜCHNER berichten 1931 erstmalig über ein sicher destruierend wachsendes Phäochromoblastom im Brustteil des Grenzstranges. WEBER kann in einer neueren Zusammenstellung der Tumoren des Sympathicus und des chromaffinen Systems aus dem Jahre 1948 dem Fall NORDMANN-LEBKÜCHNER noch kein Analogon an die Seite stellen, obwohl er 18 Phäochromocytoeme der Paraganglien der Aorta, im Mediastinum und am Hals neben 118 des Nebennierenmarkes aus der Literatur und dem eigenen Sektionsgut zusammengestellt hat.

Abgesehen von den wenigen Phäochromoblastomen der Nebennieren und des Bauchsympathicus gibt es bis heute noch keine Beobachtung über ein Phäochromoblastom im Brustteil des Grenzstranges, wie es NORDMANN und LEBKÜCHNER beschrieben haben.

Wir haben erst kürzlich, 22 Jahre später, ein infiltrierend und destruierend wachsendes Phäochromoblastom des Brustgrenzstranges beobachten können, das eine noch weitergehende Unreife zeigt und

* Herrn Professor A. DIETRICH zum 80. Geburtstag gewidmet.

darüber hinaus beide Nebennieren zerstört hatte. Soweit wir die Literatur überblicken, ist dieser Fall das erste im Sympathicus und beiden Nebennieren gleichzeitig nachgewiesene Phäochromoblastom. Er bildet ein noch fehlendes Glied in der ontogenetischen Entwicklungsreihe der Tumoren des chromaffinen Systems und kann zur weiteren Klärung der histogenetischen Fragen dieser Tumoren beitragen, insbesondere der Frage nach dem Verhältnis zwischen Unreife und Malignität des Tumorgewebes.

Die nicht chromaffinen Tumoren des Sympathicus von den Sympathogoniomen bis zu den ausgereiften Ganglioneuromen sollen nur soweit berücksichtigt werden, als es im Rahmen dieser Arbeit notwendig erscheint. Wir halten es für nicht erforderlich, auf die ausgereiften Phäochromocytoeme des Nebennierenmarkes einzugehen, deren Nosologie und klinische Symptomatologie völlig geklärt ist, wie schon DIETRICH und SIEGMUND in ihrem Handbuchartikel erwähnen.

Kasuistik.

Anamnese: Ein 48 Jahre alter Schneidermeister, der aus einer gesunden Familie stammt, ist früher nie ernstlich krank gewesen. Er hat mit 39 Jahren lediglich eine Entzündung des linken Auges durchgemacht, die er auf eine Schädigung durch Bestrahlungsapparate im Wehrmachtssanitätsdienst zurückführte. Dafür war ihm eine WDB von 15% anerkannt worden. Er hat seinen Beruf als Schneidermeister bis 5 Monate vor seinem Tode voll ausüben können. Damals begann sein Leiden mit einer Nervenentzündung des linken Armes. Außerdem klagte er über rheumatische Beschwerden im Rücken, die sich, wie auch die Brachialgien, trotz ärztlicher Behandlung ständig verschlimmerten, so daß er seinen Beruf aufgeben mußte. Der praktische Arzt überwies ihn einem Neurologen, der bei der Untersuchung eine fragliche Abflachung des linken Deltamuskels und Triceps und eine Subparästhesie im Oberarmbereich links feststellte. Der Blutdruck schwankte bei allen Messungen zwischen 150/100 und 145/95, lag also an der oberen Grenze der Norm. Im Verlauf der weiteren Behandlung bis zur Krankenhausaufnahme nahm der Patient 17 kg an Gewicht ab und fühlte sich zunehmend schwächer. Außerdem fiel ihm auf, daß die Muskulatur der linken Hand dünner geworden war. Vor allem klagte er über Kraftlosigkeit in der Hand und Kribbeln der Finger. Zwei Tage vor der Krankenhausaufnahme stellte sich eine schnell zunehmende Schwäche beider Beine ein, die sich bis zur völligen Lähmung der unteren Extremitäten mit Gefühllosigkeit bis zur Nabelhöhe entwickelte. Er konnte Stuhl und Wasser nicht mehr halten und wurde von einem quälenden Husten geplagt.

Vier Tage vor dem Tode erfolgte die Einweisung auf unsere neurologische Abteilung.

Klinischer Befund: Schlafe Lähmung beider Beine, Herabsetzung der groben Kraft in der linken Hand beim Händedruck, Horner links und Hypästhesie von C 6—D $1\frac{1}{2}$. Der Augenhintergrund war o. B. Reflexe waren nicht auslösbar. Psychisch machte der Patient einen unauffälligen Eindruck. Röntgenologisch fand sich eine Aufhellung des 5. und 6. Brustwirbels.

Wegen Verdachtes auf ein Bronchialcarcinom erfolgte Verlegung auf die chirurgische Abteilung.

Dortiger Befund: Schlechter Ernährungs- und Kräftezustand, Haut und sichtbare Schleimhäute schlecht durchblutet, graues Hautkolorit. Pupillen reagieren prompt auf L. und C., statt Myosis jetzt Mydriasis des linken Auges. Lückenhaftes Gebiß. Parodontose der unteren Schneidezähne.

Pulmo: Zurückbleiben der linken Brustseite bei der Atmung. Über der linken Spitze Dämpfung mit Bronchialatmen und reichlich RGs.

Herz o. B.

Abdomen: Schlaffe, weiche, gut eindrückbare Bauchdecken. Kein Druckschmerz, kein Tumor zu palpieren.

W. S.: Druck- und Klopfschmerz über dem 5. und 6. Brustwirbelfortsatz mit Stauchungsschmerz.

Extremitäten: Schlaffe Lähmung beider Beine. Linke Hand: Atrophie der Mm. interossei lumbricales, sowie der Daumen- und Kleinfingerballenmuskulatur. Beugung und Streckung stark eingeschränkt.

BKS 33/62 nach WESTERGREEN, RR 110/75 mm Hg. Urin o. B.

Der Patient starb am Tage nach der Einlieferung auf die chirurgische Abteilung an Herz- und Kreislaufversagen.

Bei der Beschreibung der bei der Sektion festgestellten Veränderungen beschränken wir uns auf die Schilderung der Hauptbefunde. Sektion Nr. 629/52 (Obduktion LÖBLICH): Es fand sich die Leiche eines 48 Jahre alten, hochgradig kachektischen Mannes mit trockener blaßgraubrauner Hautfarbe. Auch Unterhautbindegewebe und Muskulatur waren ausgesprochen trocken. Nach Herausnahme der rechts strangförmig und im linken Oberlappen flächenhaft verwachsenen Lungen, fand sich in der linken Pleurahöhle, unmittelbar neben der Wirbelsäule von der 2. bis 5. Rippe ein die Pleura costalis vorwölbender und breit in das Mediastinum einbrechender Tumor mit grobhöckeriger Oberfläche und grauweißer, abschnittsweise graurot gefeldeter, derber Schnittfläche. Der linke Grenzstrang konnte aus dem Tumor nicht isoliert werden, er ließ sich erst unterhalb des Tumors darstellen und schien hier aus dem Tumor hervorzugehen. Der 5. und 6. BWK waren von Tumor gleichen Baues völlig durchwachsen. Er brach makroskopisch sichtbar in die Dura ein und hatte das Rückenmark komprimiert. Nach oben war der Tumor breit in das obere hintere und vordere Mediastinum eingebrochen und hatte Oesophagus und Trachea ummauert, ohne in ihre Wand selbst einzubrechen. Seine Konsistenz war in diesen Abschnitten brüchig, die Schnittfläche ließ graurot bis gelb gefelderte Nekrosen und blutig durchtränkte Abschnitte im Wechsel erkennen. Die linke Pleurakuppel war ebenfalls von Tumor durchwachsen, er durchsetzte in einem schmalen, 1—2 cm breiten Streifen die linke Lungenspitze, hatte das Ganglion stellatum zerstört und war makroskopisch bis 1 cm oberhalb der Mündung der V. jugularis links zu verfolgen. Die Lymphknoten der Achselhöhlen, der Hili und der Bifurkation waren tumorfrei.

An Stelle der linken Nebenniere findet sich ein locker mit dem oberen Nierenpol verwachsener, aber leicht von ihr zu trennender, in einer Kapsel gelegener Tumor von 9 cm Durchmesser. Er ist von weicher Beschaffenheit und zeigt auf der Schnitt-

fläche im Wechsel graurote bis gelbe oder blaßgraubraune Abschnitte. Die rechte Nebenniere ist in gleicher Weise verändert. Der an ihrer Stelle vorgefundene Tumor mißt 6 cm Durchmesser, liegt ebenfalls in einer Kapsel und läßt noch einen kleinen Teil gelben Nebennierenrindengewebes erkennen. Die Nebennierenvenen, die V. cava inf. und die Pfortader waren frei von Tumor. Auch im Bauchteil des

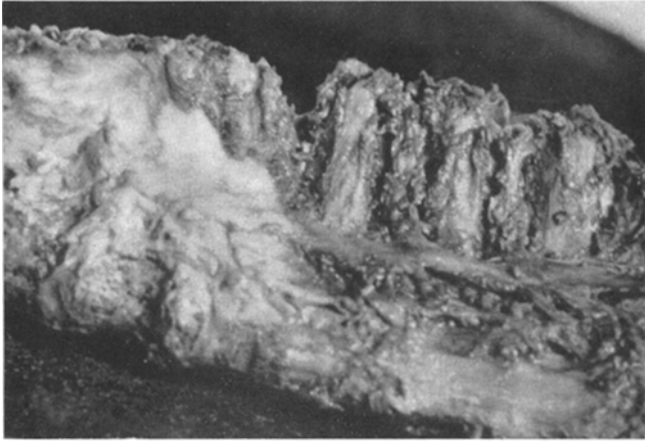


Abb. 1. Tumor am linken Brustgrenzstrang, Vorderansicht.



Abb. 2. Einbruch in den 5. und 6. Brustwirbel.

Sympathicus, dem rechten Brustteil des Grenzstranges und an der Aortengabel waren keine Tumoren zu erkennen.

An weiteren Befunden fanden sich eine geringe Dilatation des Herzens, eine mäßige Coronarsklerose und eine geringe Stauung der Leber. Tumormetastasen in den übrigen Organen oder an anderen Stellen des Skeletes als an den beschriebenen ließen sich nicht nachweisen.

Nach der Lokalisation der Tumoren und ihrer makroskopischen Beschaffenheit zogen wir in erster Linie ein Phäochromocytom des

chromaffinen Systems in Erwägung, zumal Professor NORDMANN auf die Ähnlichkeit zu dem von ihm 1930 sezierten Fall hinwies. Wir haben daher sofort einen Teil des Tumorgewebes in MÜLLERScher Lösung fixiert und frisches Material tief eingefroren, um die biologischen Methoden zum Nachweis von Adrenalingehalt durchführen zu können. (Abb. 1 und 2.)

Biologische Nachweismethoden.

Von dem eingefrorenen Material haben wir 5 g in physiologischer Kochsalzlösung zermörsert und nach 24 Std den Test am Froschauge angestellt. Wir bekamen nach 30 min eine Erweiterung der Pupille, die sich wenige Minuten später zur maximalen Mydriasis entwickelte. In einem Testversuch mit Adrenalinverdünnungen verschiedener Stärke erreichten wir den zeitlich gleichen Effekt mit einer Verdünnung von 1:200 000, was also einen sehr geringen Adrenalingehalt des Tumors beweist.

In dem aus technischen Gründen erst einige Tage später durchgeführten Blutdruckversuch am Kaninchen gelang es uns nach Einspritzen vom Tumorextrakt allerdings nicht mehr, einen eindeutigen Blutdruckanstieg zu erzeugen.

Histochemische Untersuchungen.

An der Fixierungsflüssigkeit, in der der Tumor aufbewahrt wurde, konnte keine deutliche Braunfärbung festgestellt werden, ebenfalls fiel die VULPIANSche Reaktion negativ aus.

Bei der Chromierung ohne Gegenfärbung konnten wir allerdings in einzelnen Zellen innerhalb des Protoplasmas feinkörniges blaßbraunes Pigment nachweisen, das im Ganzen aber nur in umschriebenen Bezirken und nicht in allen Tumoralabschnitten nachzuweisen war. Am deutlichsten erschien es innerhalb des Tumors des linken Brustgrenzstranges. Bei der Chromierung mit Gegenfärbung fand sich eine geringe Vertiefung der Farbe des Pigmentes.

Die Eisenfärbung zeigte sowohl positive wie negative Pigmente, letztere sicher auf das Protoplasma der Zellen beschränkt.

Die Bleichung ergab ebenfalls positive wie negative Ausfälle nebeneinander. Die nicht gebleichten Pigmente konnten innerhalb des Protoplasmas von Zellgruppen lokalisiert werden.

Histologie.

Zur histologischen Untersuchung kamen Teile beider Nebennierentumoren, des Sympathicus an tumorfreien Stellen, an seiner Austrittsstelle aus dem Tumor, dem Grenzstrangtumor selbst und schließlich aus mehreren Abschnitten des Mediastinums und der linken Lungenspitze. Wir haben gleichzeitig in MÜLLERScher Lösung und Formalin gehärtetes Material verwandt. Die Schnitte wurden nach VAN GIESON, H.-E., MAXIMOW, Kresylechtviolett, BIELSCHOWSKI (Gefrierschnitte), SPIELMEYER und nach der von GOMORI angegebenen Methode gefärbt. Weiterhin wurden Gefrierschnitte mit Weinsteinsäure-Thioningemisch gefärbt und am ungefärbten Präparat mit dem Phasenkontrastmikroskop betrachtet (Leitz-Ortholux).

Linke Nebenniere. Der Tumor besteht aus einer praktisch stromafrei wachsenden Neubildung polygonaler Zellen, die in ihrer Lagerung entfernt an die Struktur des Nebennierenmarkes erinnern. Sie liegen in einem dichtmaschigen Capillarnetz, dessen Wände teilweise aus den Tumorzellen selbst zu bestehen scheinen. An anderen Stellen kommen weite Bluträume und ausgedehnte Nekrosen vor.

Die Gefäße sind strotzend mit roten Blutkörperchen gefüllt und werden teilweise von Tumorzellen rosettenförmig umstanden. Diese Rosettenstrukturen kommen am deutlichsten dort zum Ausdruck, wo die Gefäße quer getroffen sind. Die Zellform reicht von der lymphocyten- und auch plasmazellähnlichen Zelle bis zur mehrkernigen Riesenzelle. Die Kerne sind in den kleinen Zellen chromatinreich, in den großen transparent mit deutlich ausgebildetem Kerngerüst. Man findet in jedem Gesichtsfeld zahlreiche atypische Kernteilungsfiguren. Das Protoplasma der großen Zellen bildet Fortsätze, die untereinander in Verbindung stehen und den Eindruck eines reticulären Verbandes erwecken. In umschriebenen Bezirken findet sich im Protoplasma feinkörniges, hellbraunes Pigment, teilweise auch Hämosiderin (histochemische Untersuchungen s. oben). Die Zwischensubstanz

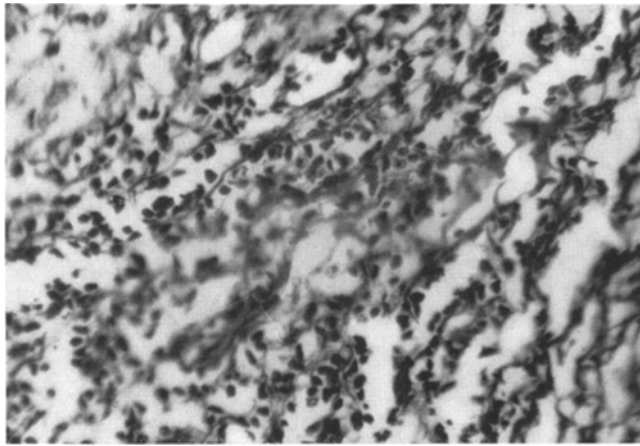


Abb. 3. Silberimprägnation kleiner Fäserchen im Tumor der linken Nebenniere. Gefrierschnitt, Bielschowski. Leitz-Ortholux, Ok. 10/1, Apo 40/1.

färbt sich mit H.-E. blaßblau, mit van Gieson blaßrot, im Kresylecht-Präparat blaßblauviolett. Bei Bielschowski-Färbung zeigen die Zellen und teilweise Fäserchen der Zwischensubstanz Silberimprägnation. Die Fasern färben sich nach SPIELMEYER dunkelbraun bis schwarz. Bei Färbungen mit dem Weinsteinsäure-Thioningemisch war das Plasma teilweise hellrot, teilweise blau gefärbt. Bei der Gomori-Färbung fielen neben leuchtend roten blaßdunkelviolettfarbene Plasmaabschnitte auf (Abb. 3).

Rechte Nebenniere. Der Tumor zeigt den gleichen Charakter wie links und ist bis auf kleine Einbrüche scharf gegen das restliche erhaltene Gewebe der Nebennierenrinde abgesetzt. Das infiltrierende Wachstum reicht hier nur bis in die Zona reticularis. Auffallend sind die strotzend mit Erythrocyten gefüllten Venen der im übrigen regelrecht aufgebauten Rindenabschnitte. Sie enthalten außerdem hyaline Thromben, die sich, wie auch teilweise das Protoplasma der Tumorzellen, nach GOMORI leuchtend rot färben.

Grenzstrangtumor. In seinen zell- und mitosenreichen Abschnitten entspricht er dem Tumor des Nebennierenmarkes. Es kommen rosettenartige Strukturen und intracelluläres, feinkörniges Pigment vor. In anderen Bezirken sind die Tumorzellen mehrschichtig um Achsenzylinder gelagert, haben epithelartigen oder SCHWANNschen Zellen ähnlichen Charakter und haben mit dem Weinsteinsäure-Thioningemisch hellrot gefärbtes Protoplasma, das auch in der Gomori-Färbung

die in den Nebennieren geschilderten Merkmale zeigt. Das ursprüngliche Nervengewebe läßt sich am besten mit der Bielschowski-Färbung nur noch in Bruchstücken erkennen.

Übergang zum Grenzstrang. Hier ähneln die in capillarreichen Netzen gelegenen Zellen entdifferenzierten SCHWANNschen Zellen. Die Zellverbände schieben sich

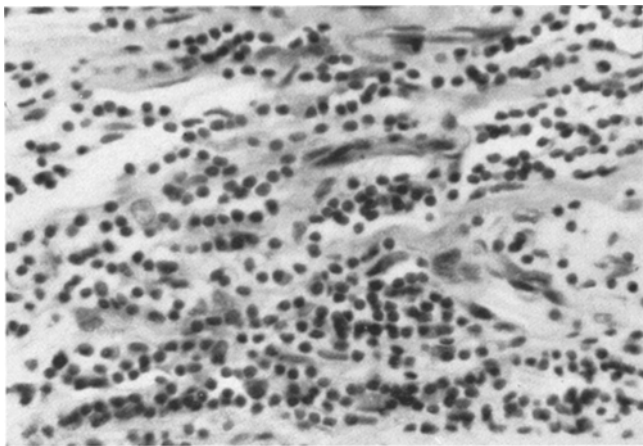


Abb. 4. Sympathogonienhäufen im Grenzstrangganglion. H.-E., Leitz-Ortholux, Ok. 10/1, Apo 24/1.

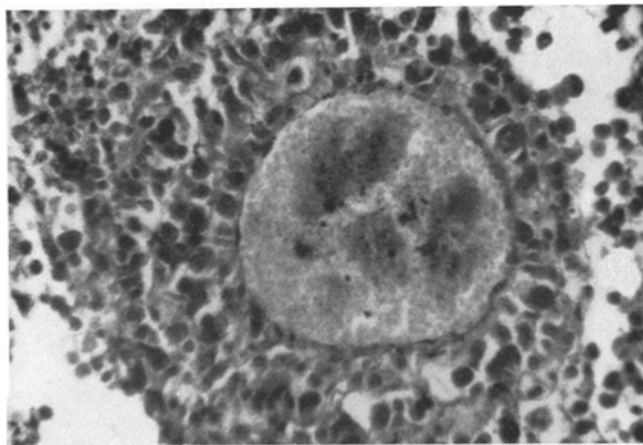


Abb. 5. Rosettenstruktur mit quergetroffener Capillare im Zentrum. H.-E., Leitz-Ortholux, Ok. 10/1, Apo 40/1.

entlang der Achsenzyylinder in ein selbst noch nicht befallenes Ganglion vor, dessen Ganglienzellen ein praktisch pigmentfreies Protoplasma haben. In der Peripherie des Ganglions kommen Zellhaufen vor, die Lymphocytenhaufen oder auch Sympathogonienknospen ähnlich sehen. In den beschriebenen Tumorabschnitten finden sich ebenfalls Blutungen und Nekrosen, allerdings in geringerem Maße als in den Nebennierengeschwülsten (Abb. 4).

Mediastinum. Große Teile entsprechen dem Aufbau der geschilderten Tumoren. In blutgefäßreichen, praktisch stromafreien Bezirken ist der reticulumentartige Zusammenhang der Zellen besonders deutlich und die Zahl an atypischen Mitosen groß. Man stößt auch auf lockere, nervenfaserartige Netze, fast an Gliafilze erinnernd, die Silberimprägnation geben und in denen Ganglienzellen oder astrocytenähnliche Zellen vorkommen. Gegen Trachea und Oesophagus wachsen die Zellverbände in epithelartigen Verbänden vor, durchdringen die Muskulatur, sind aber gegen die Schleimhaut überall scharf abgesetzt. In allen Abschnitten kommen Blutungen mit Hämosiderinablagerungen und blaßbraunes, feinkörniges Pigment in spärlichen Mengen vor (Abb. 5).

Ungefärbte Schnitte verschiedener Tumorteile zeigen im Phasenkontrastbild eine starke Lichtbrechung der Fasern und Protoplasmafortsätze. Die gleiche starke Lichtbrechung ließen Nervenfasern im Sympathicus erkennen, während sich kollagenfaseriges Bindegewebe mit kontrastärmeren Konturen dunkler absetzte. Wenn die Interpretation dieser Strukturen ohne Kenntnis des Gewebeaufbaues auch schwer und nicht mit Sicherheit zu treffen ist, so können wir die Auffassung von HAAR und WERITZ insofern bestätigen, als durch das Phasenkontrastverfahren Unterschiede in den Faserstrukturen zu erkennen sind. Wir gehen allerdings nicht so weit, diese Unterscheidungsmethode der Silberimprägnation gleichzusetzen, wie es HAAR und WERITZ glauben, tun zu können.

Zusammenfassung. Ein 48 Jahre alter Schneidermeister erkrankte 5 Monate vor seinem Tode an rheumatisch-neuralgiformen Beschwerden im Bereich des Rückens und linken Armes. Wegen einer plötzlich auftretenden Paraplegie der unteren Extremitäten erfolgte Klinikeinweisung und 4 Tage später der Tod unter der klinischen Diagnose: Bronchialcarcinom. Die Sektion ergab einen ausgedehnten Tumor des linksseitigen Brustgrenzstranges und beider Nebennieren mit infiltrierendem Wachstum in das Mediastinum, die Wirbelkörper D 5—6, die linke Lungenspitze und die linke Halsseite. Metastasen in die regionären Lymphknoten oder Fernabsiedlungen waren nicht vorhanden.

Bei der histologischen Untersuchung zeigt der Tumor die Struktur eines mitosenreichen Phäochromoblastoms, dessen Zellen teilweise die Chromreaktion geben und in dem durch den biologischen Test am Froschauge ein sicherer, wenn auch nur sehr geringer Adrenalingehalt ermittelt werden konnte. Durch seine histologische Struktur und die positiven histochemischen und biologischen Reaktionen halten wir seine Entstehung aus dem chromaffinen System für erwiesen.

Literaturübersicht.

Lassen wir die gutartigen Phäochromocytoeme des Nebennierenmarkes und des Sympathicus bzw. der Paraganglien unberücksichtigt, so wird die Zahl dieser, ohnehin seltenen Geschwülste noch geringer, die wir mit der vorliegenden Beobachtung vergleichen können.

Bei dem ersten, von MILLER 1924 beschriebenen Fall, fand sich ein Paragangliom im rechten Brustgrenzstrang. Trotz der fehlenden Chromierung und des Fehlens biologischer Reaktionen konnte die Geschwulst wegen ihrer histologischen Eigentümlichkeiten zu den Paragangliomen gerechnet werden. In dieser, als gutartig

angesehenen Geschwulst, die als Zufallsbefund bei der Sektion einer 39jährigen Frau gefunden wurde, zeigten sich aber schon einige kleine Einbrüche in das umgebende Fettgewebe und zahlreich vorhandene Zell- und Kernatypien. MILLER bezeichnet sie wegen ihres epithelialen Charakters als Naevus des Sympathicus und erwähnt, daß man unreifere Geschwülste sinngemäß als Carcinoide ansehen müßte. Von atypischen Mitosen ist in seiner Beobachtung nicht die Rede.

Der Fall NORDMANN-LEBKÜCHNER (1931) ist der erste eines maligne wachsenden Tumors des Grenzstranges überhaupt, der klinisch auch die den phäochromen Geschwülsten eigenen Symptome hervorgerufen hat. Das klinische Bild der 35-jährigen Patientin entsprach etwa der Verlaufsform unseres Falles, nur mit dem Unterschied, daß sich bei ihr das klinische Bild durch bis zum Tode ständig steigende Blutdruckwerte charakterisierte. Bei der Sektion fand sich der in destruirendem Wachstum den 7. und 8. Brustwirbel durchwachsende Tumor im Brustteil des linken Grenzstranges und konnte durch den positiven Ausfall der VULPIANschen Reaktion, den biologischen Test am Froschauge und im Kaninchenversuch als Phäochromoblastom gesichert werden. Atypische Mitosen wurden ebenfalls nicht beschrieben, die Chromierung fiel negativ aus. NORDMANN führt zum Vergleich histologisch ähnliche Tumoren, allerdings mit primärem Sitz in dem Nebennierenmark an. Die Vergleichsmöglichkeit war durch ein von einem Kinde stammendes Präparat aus der Sammlung DIETRICHs gegeben, das an einem metastasierenden Nebennierenmarktumor gestorben war. Biologische Reaktionen waren in diesem Fall nicht angestellt worden. Seine histologisch sehr ähnliche Struktur regte NORDMANN zu Untersuchungen über das Verhältnis der Phäochromoblastome zu den unreifen Geschwülsten des Sympathicus an, denen dieser Tumor ebenfalls zugerechnet wurde.

Eine ebenfalls von NORDMANN und LEBKÜCHNER zitierte Veröffentlichung von BOUCHET, BARBIER und DECHAUME hatte nicht nur histologisch, sondern auch histochemisch große Ähnlichkeit mit ihrem Fall, allerdings fand sich hier kein Befall des Grenzstranges. Es handelte sich um einen chromierbaren doppelseitigen Nebennierenmarktumor, der durch Hirnmetastasen zum Tode geführt hatte.

In der eingangs erwähnten Veröffentlichung von WEBER finden sich ebenfalls einige und mit unserem Fall vergleichbare Beobachtungen. Er berichtet zunächst über einen von KALBFLEISCH bearbeiteten Fall eines kachektischen Mannes unbekannten Alters, dessen Haut sich 3 Wochen vor dem Tode gelb verfärbte. Bei der Obduktion fand sich ein Tumor beider Nebennieren, der rechts kontinuierlich in den oberen Nierenpol und die V. cava inferior eingebrochen war und in ihr bis in den rechten Vorhof verfolgt werden konnte. In den lumbalen Lymphknoten und im rechten Lungenunterlappen wurden Metastasen nachgewiesen. Nach dem histologischen Bild wurde der Tumor als ein malignes Phäochromocytom angesprochen. Über biologische Reaktionen wurden keine Angaben gemacht.

Weiterhin berichtete WEBER über einen 58jährigen Mann, dessen Beschwerden in Gelenkschmerzen, abnehmender Leistungsfähigkeit und zunehmender Schwäche bestanden hatten. Der Blutdruck war normal. LAUCHE fand bei der Sektion der Leiche einen doppelseitigen Nebennierentumor mit infiltrierendem Wachstum in die Umgebung, dessen histologische Struktur weitgehend unserer Beobachtung entsprach. Der Tumor wurde als malignes Phäochromoblastom diagnostiziert. Aus der Dissertation LANGES zitiert WEBER die Beobachtung eines 57jährigen Mannes mit Blutdruckwerten zwischen 170/100—190/130, der die letzten Monate vor seinem Tode über Schmerzen in der Lendengegend geklagt hatte. Röntgenologisch fand sich als Ursache der Beschwerden eine defekte Knochenstruktur im Bereich des 2.—4. Lendenwirbels. In den Lungen wurden pflaumengroße Verschattungen der Unterfelder nachgewiesen. Die Sektion ergab eine kleinapfelgroße Nebennierenmarkgeschwulst links mit Einbruch in eine große Vene, Geschwulst-

thromben darin und Metastasen in fast allen Wirbelkörpern, Lymphknoten des linken Nierenhilus, der Leber, Lungen und im Schädeldach. Mikroskopisch wurde der Tumor als malignes Phäochromocytom angesprochen, seine Zellen als klein und unreif, aber auch als typische Phäochromocytomzellen beschrieben. Den beigegebenen Abbildungen nach zu urteilen, macht der Tumor im Vergleich zu unserer Beobachtung streckenweise den Eindruck eines benignen Phäochromocytoms, in anderen Abschnitten entspricht seine Struktur einem Sympathogoniom.

Schließlich soll aus der gleichen Dissertation noch ein Tumor des Halssympathicus bei einem 72jährigen Mann erwähnt werden, der als Phäochromoblastom angesprochen wurde, aber der Beschreibung nach in einer Kapsel gelegen und aus gleichförmigen Zellen aufgebaut war, also nicht eindeutig die Charakteristica malignen Wachstums zeigte.

WEBER beschreibt innerhalb der Tumoren, wie auch NORDMANN und LEBKÜCHNER, größere tropfenartige Gebilde, die sich bei H.-E.-Färbung als eosinophil erwiesen. Er hat außerdem eine feine Körnelung des Protoplasmas festgestellt, die er allerdings mit KAHLAU für eine optische Täuschung hält. Wir haben diese Scheiben innerhalb des Tumorgewebes ebenfalls gefunden und kommen später noch einmal darauf zurück.

CROSS und PACE berichten über einen 47jährigen Weißen, der wegen Schwäche im rechten Arm, Lähmung der Beine und der Blasen- und Mastdarmfunktion in klinische Behandlung gekommen war. Er klagte über seit 5 Jahren bestehende Schmerzen auf der Brust, anfallsweise auftretende Kopfschmerzen und Schwindelgefühl. Im rechten Oberbauch fand sich bei der klinischen Untersuchung ein Tumor, durch dessen Palpation starke Beschwerden und ein Ansteigen des Blutdruckes von 130/90 auf 260/150 ausgelöst wurden. Ophthalmoskopisch bestand im Anfall eine starke Verengerung der Retinagefäße. Im Röntgenbild war eine Verdrängung der rechten Niere und Arrosion der unteren Halswirbelkörper festzustellen. Der Nebennierentumor wurde operativ entfernt, einen Monat später die extradural gelegene und in die Nackenmuskulatur eingewachsene Metastase von C 4—D 2 durch Laminektomie. Der Tumor erwies sich histologisch als malignes Phäochromocytom. Die Hochdruckkrisen blieben nach der Operation aus.

Unseres Erachtens liegt bei der als Metastase beschriebenen Geschwulst des Nackens und der Halswirbelsäule ein zum Halssympathicus in Beziehung stehender Tumor vor, zumal auch das klinische Bild in diesem Sinne spricht.

Eine Veröffentlichung von ORTEGA jr. handelt von einer 81jährigen Frau mit einem Blutdruck bis zu 270/80. Bei der Sektion wurde ein 12:5:5 cm großes Paragangliom des ZUCKERKANDLSchen Organs festgestellt, aufgebaut aus ziemlich gleichmäßigen polyedrischen Zellen, also histologisch gutartigen Charakters. Dennoch fand sich in der Pleura eine Tochtergeschwulst, die die Vermutung nahelegt, ebenfalls wie in dem zuvor erwähnten Fall, Beziehungen zum Brustgrenzstrang zu haben.

JOYEUX, GUIBERT und BISCAVE berichten über einen 37jährigen Mann, bei dem innerhalb von 4 Jahren mehrere extradural und teilweise maligne wachsende Tumoren im Verlauf des gesamten Grenzstranges operativ entfernt wurden. Der Tod erfolgte an multipler Metastasierung. Über eine hormonelle Aktivität der Tumoren wird nichts berichtet. Histologisch bestanden die Tumoren aus verschiedenen Strukturen. Sie zeigten teilweise den Aufbau von Ganglioneuromen mit zahlreichen jungen Sympathoblasten und zugrunde gehende Ganglienzellen oder auch mehrkernige Sympathoblasten in unreifem Gewebe. Die Verfasser halten diese Beobachtung für ein maligne entartetes Ganglioneurom.

Die histologische Struktur der erwähnten Tumoren entspricht im wesentlichen der unseres Falles. Bei den hier nur berücksichtigten

malignen Formen der chromaffinen Geschwülste wurden Sympathogonien ähnliche Zellen, polyedrische Formen mit chromatinreichen oder auch -ärmeren Kernen, ausgedehnte Nekrosen, Rosettenstrukturen der Zellverbände und vor allem ein die Tumoren durchsetzendes, sehr dichtes Capillarnetz beschrieben. Nur Chromierung der Zellen und eosinophile Scheiben sind nicht regelmäßig beobachtet worden. Auch haben wir, außer bei NORDMANN und LEBKÜCHNER, keine Angaben über angestellte biologische Reaktionen gefunden.

Wenn die Histomorphologie der chromaffinen Geschwülste auch weitgehend geklärt ist und von den Autoren, die über die wenigen malignen Formen berichtet haben, übereinstimmend beschrieben wird, ist es oft dennoch schwer, ihre Klassifizierung eindeutig vorzunehmen, insbesondere wenn, wie erwähnt, histochemische oder biologische Reaktionen negativ ausfallen, bzw. nicht angestellt worden sind.

*Die Stellung der Phäochromoblastome innerhalb der Geschwülste
des chromaffinen Systems.*

Wie schon NORDMANN und LEBKÜCHNER betont haben, ist es wegen der oft identischen histologischen Strukturen schwer, die Phäochromocytome, bzw. -blastome, ohne die Anstellung biologischer Tests von den unreifen Tumoren des Sympathicus abzugrenzen. Die histologische Identität der Tumoren ist auf ihre gemeinsame Abstammung zurückzuführen, da sie beide auf die unreife omnipotente Zelle der Neuralleiste, also den Neurocyten bzw. die Sympathogonie zurückgeführt werden können. Daher trifft man auch regelmäßig in den bei Neugeborenen, Säuglingen oder Kleinkindern vorkommenden malignen Tumoren der chromophoben Reihe, also den Sympathogoniomen, Sympathoblastomen und Ganglioneuroblastomen auf Strukturen, wie man sie in den Phäochromoblastomen sieht. Derartige Beobachtungen finden sich z. B. bei OLESEN und SIONTOFF, PINEY, MALLARMÉ, ROSS, KIPFER und BERNARD, BRODY, DIETRICH (Zürich), der in einer Dissertation 16 Fälle zusammengestellt hat, bei ZIMMERMANN u. a. Der Fall ZIMMERMANN ist insofern bemerkenswert, als der Tumor des 1½-jährigen Kindes multipel im gesamten Grenzstrang und in beiden Nebennieren aufgetreten war und durch generalisierte Metastasierung zum Tode geführt hatte. Er ist also durch seine Lokalisation am Grenzstrang und in den Nebennieren der einzige unserem Fall topographisch gleichende Tumor und ebenfalls der erste seiner Art in der Reihe der malignen Geschwülste des Sympathicus. Neben den Beziehungen zu diesen Tumoren gilt es, die Stellung der Phäochromoblastome innerhalb der chromaffinen Reihe zu klären. WEBER schreibt in seiner kritischen Betrachtung über die Tumoren des chromaffinen Systems, daß die Zellpolymorphie der Phäochromocytome allein nicht dazu berechtigt, auf ihre Malignität zu schließen, da die

Unreife des Tumorgewebes noch nicht zwangsläufig ihre Malignität zu bedingen brauche. DIETRICH und SIEGMUND haben schon früher auf die Polymorphie der gutartigen Phäochromocytoime hingewiesen. Aus den erwähnten Schwierigkeiten der Charakterisierung ergeben sich also folgende Fragen:

I. Wie unterscheiden sich die Phäochromoblastome von den malignen Tumoren der chromophoben Reihe?

II. Auf welche Weise lassen sie sich von den Phäochromocytoimen abgrenzen?

Zu I. Es ist bekannt, daß die Sympathogoniome und -blastome gewöhnlich in frühester Jugend beobachtet worden sind, während die Phäochromoblastome am häufigsten in den Jahren zwischen 30 und 60 aufzutreten pflegen. Es kommen allerdings, wenn auch sehr selten, Ausnahmen von der Regel vor. JOYEUX, GUIBERT und BISCAYE haben z. B. gefunden, daß außer ihrer Beobachtung nur 2 weitere, ihrem identische, in der Weltliteratur vorkommen sollen. Während also das Auftreten von Ganglioneuroblastomen oder den noch unreiferen Geschwülsten im Erwachsenenalter in ganz seltenen Fällen vorkommen kann, ist uns über Phäochromoblastome oder -cytoime bei Neugeborenen oder Kleinstkindern nichts bekannt. Die Entscheidung über die Klassifizierung eines unreifen Tumors dieser Art wird also bei Kindern im allgemeinen leichter sein als beim Erwachsenen. WEBER und auch GOEKE (Dissertation aus unserem Institut) haben unabhängig voneinander bei ihren statistischen Erhebungen an Hand der Literatur nur in einem Falle ein Phäochromocytom bei einem Kind unter 10 Jahren gefunden, maligne Tumoren überhaupt nicht. Auch die Neigung der Tumoren zu metastasieren, erlaubt gewisse Rückschlüsse auf ihre Zugehörigkeit. Die Sympathogoniome und Sympathoblastome metastasieren alle und zwar entweder in das Knochensystem oder die parenchymatösen Organe. Da aber auch zahlreiche Beobachtungen darüber vorliegen, in denen die Tumoren sowohl in das Skelet als auch in die parenchymatösen Organe vorliegen, kann man die Einteilung in den Typ PEPPER und HUTCHINSON nicht immer streng durchführen, worauf schon DIETRICH und SIEGMUND hinweisen. Im Gegensatz dazu pflegen die Phäochromoblastome wohl infiltrierend und destruierend zu wachsen, aber im allgemeinen systemgebunden aufzutreten und nicht zu metastasieren, jedenfalls soweit es die im biologischen Test erhärteten Fälle betrifft.

Zur Frage der Chromierung ist zu bemerken, daß sie auch bei den Phäochromoblastomen, wie in dem Fall von NORDMANN und LEBKÜCHNER, negativ ausfallen kann. Wir haben sie bei unserer Beobachtung ebenfalls nur spärlich nachweisen können. Die Chromreaktion wird nicht durch den Adrenalingehalt der Zellen selbst, sondern wahrscheinlich durch Vorstufen (Brenzkatechin) hervorgerufen. Sie braucht schon etwa

8 Std nach dem Tode nicht mehr nachweisbar zu sein, während der Adrenalin-nachweis im biologischen Test noch wesentlich später positiv ausfallen kann. Das heißt also, daß Adrenalingehalt und Chromierbarkeit nicht parallel zu gehen brauchen. Da sowohl bei malignen Sympathicusgeschwülsten als auch bei Phäochromoblastomen chromaffine Zellen vorkommen können (s. bei WEBER), läßt sich die Chromierbarkeit also nicht zur Differenzierung heranziehen. BRINES und JENNINGS weisen in einer Untersuchung über Paragangliome darauf hin, daß die Chromierbarkeit der Tumoren allein keinen Maßstab für seine Charakterisierung bedeute, sie halten die Chromierbarkeit vielmehr für eine unspezifische Reaktion. LATTES vertritt auf Grund seiner Untersuchungen gleichfalls den Standpunkt, daß sich die Klassifizierung der Paragangliome nicht nach der Chromierbarkeit richten könne, da es sowohl chromaffine als auch nicht chromierbare Paraganglien gäbe und empfiehlt, die Einteilung nach dem Ort der Entstehung vorzunehmen.

In seinen statistischen Erhebungen über die Lokalisation der Tumoren hat WEBER hervorgehoben, daß sowohl die malignen Sympathicustumoren als auch die Phäochromoblastome gern doppelseitig in den Nebennieren auftreten. Der Vergleich des Falles ZIMMERMANN mit unserem zeigt, daß die malignen Formen der Sympathicustumoren und der hormonell aktiven Geschwülste beide ubiquitär im chromaffinen System entstehen können. Ihre Lokalisation erlaubt also ebenfalls keine Rückschlüsse in bezug auf ihre Natur.

In der Lokalisation der Phäochromoblastome am Grenzstrang haben wir keine Unterschiede feststellen können. MÜLLER und CROSS und PACE haben die Tumoren rechts gefunden, NORDMANN und LEBKÜCHNER und wir auf der linken Seite. Auch WEBER hat bei seinen Untersuchungen keine Unterschiede in der Lokalisation gefunden. Für die Tumoren des Sympathicus hat er allerdings eine Bevorzugung der linken Seite festgestellt.

Während Altersverteilung, Chromierbarkeit, Malignität, Metastasierung und Lokalisation also nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit die Klassifizierung der Tumoren gestatten, ist ihr schlüssiger Beweis nur durch die biologischen Tests möglich (NORDMANN). Gelingt es, durch den Test am Froschauge oder durch den Kaninchenversuch Adrenalin nachzuweisen, vorausgesetzt, daß die Untersuchung mit frischem Material erfolgt, so ist die Zugehörigkeit des Tumors zur Reihe der chromaffinen Geschwülste erwiesen. In manchen Fällen, wie z. B. bei NORDMANN und LEBKÜCHNER und CROSS und PACE weisen schon zu Lebzeiten eine kontinuierliche oder paroxysmale Blutdrucksteigerung in Richtung des Phäochromoblastoms. In der Mehrzahl der Phäochromoblastomfälle sind aber keine erhöhten Blutdruckwerte ermittelt worden.

An positiven klinischen Symptomen wäre in unserem Fall das kurz vor dem Tode aufgetretene Addison-Syndrom zu erwähnen, das

auf einen Prozeß der Nebennieren hinwies. Bislang liegen bei Phäochromocytomen derartige Mitteilungen noch nicht vor. Wir führen das Syndrom in unserem Fall darauf zurück, daß die große Wachstumsfreudigkeit der Neubildung zu einer Zerstörung der Nebennierenrinde bis auf die nachgewiesenen unvollkommenen Reste und damit zu ihrer Erschöpfung geführt hat. WEBER zitiert dagegen Beobachtungen über seltenes Auftreten von Adynamie bei Sympathicustumoren.

Bis auf die nicht regelmäßig vorhandene Hypertonie als Zeichen hormoneller Dysregulation pflegt also bei den malignen Tumoren der chromaffinen Reihe, wie auch bei den Sympathicustumoren die Vorgeschichte uncharakteristisch zu sein und im allgemeinen einer Tumoranamnese zu entsprechen. Bei unserer Beobachtung bestand klinisch sogar ein typisches Pancoast-Syndrom, das eventuell an die Möglichkeit eines neurogen entstandenen Tumors hätte denken lassen können. Wir haben über derartige Beobachtungen andernorts berichtet.

Zu II. Im allgemeinen wird die Unterscheidung zwischen Phäochromoblastomen und den malignen Tumoren des Sympathicus gut durchzuführen sein trotz ihrer Ähnlichkeit im histologischen Bild. Weniger geklärt erscheint uns dagegen die Stellung der Phäochromoblastome innerhalb der Tumoren der chromaffinen Reihe selbst. Da auch in klinisch durchaus gutartig erscheinenden Phäochromocytomen histologisch polymorphe Strukturen nicht ungewöhnlich sind, können wir nur die Formen als maligne bezeichnen, die sicher infiltrierend und destruierend wachsen oder diejenigen, die bei guter Abgrenzbarkeit zumindest multipel in Erscheinung treten und die nach ihren histologischen Eigenschaften entdifferenziert sind.

Unser Fall demonstriert diese Eigenschaften am eindrucksvollsten von allen bisher veröffentlichten Beobachtungen. Er wächst destruierend, durchdringt in breiter Front das Nachbargewebe, jedenfalls in der näheren und weiteren Umgebung des linken Brustgrenzstranges und tritt in dem Grenzstrang und den Nebennieren gleichzeitig auf. Dennoch ist seine Eigenart bemerkenswert, trotz größter Unreife, erkenntlich an den massenhaft nachzuweisenden malignen Mitosen, keine Fernmetastasen gesetzt zu haben. Ein in gleicher Form destruierendes Wachstum eines im Brustgrenzstrang lokalisierten Phäochromoblastoms findet sich nur noch bei NORDMANN und LEBKÜCHNER, CROSS und PACE und ORTEGA jr., wenn wir die von den 3 zuletzt genannten Autoren beschriebenen Metastasen als Tumoren des Grenzstranges ansprechen.

Die von WEBER beschriebenen Phäochromoblastome unterscheiden sich von den multipel mit Grenzstrangbeteiligung auftretenden dadurch, daß sie nicht in allen Teilen des chromaffinen Systems auftreten und teilweise Metastasen gesetzt haben, so daß man ohne Kenntnis der in diesen Fällen sicher zu Lebzeiten vorhanden gewesenen Hypertonie und des Alters der Patienten eher an Tumoren des Sympathicus hätte denken

können. Das in dem Fall LANGE multipel metastasierende, histologisch gutartig erscheinende Phäochromocytom offenbart besonders deutlich die Unterschiede zu unserer Beobachtung. Wir kommen bei der Besprechung der Pathogenese noch einmal kurz darauf zurück. Aus dem Gesagten ist deutlich zu erkennen, daß man 2 Formen von Phäochromoblastomen unterscheiden kann, nämlich einmal die, die trotz ihres malignen Wachstums systemgebunden bleiben und das sind die histologisch am unreifsten erscheinenden, wie in unserem Fall und zum anderen diejenigen, die trotz ihrer histologisch relativ regelmäßigen Struktur multipel in den parenchymatösen Organen Absiedlungen gesetzt haben. WEBER charakterisiert die verschiedenen Formen seiner Fälle dadurch, daß er zwischen Phäochromocytomen, -blastomen und den malignen Phäochromocytomen unterscheidet. Diese Einteilung der chromaffinen Geschwülste ist unserer Auffassung nach dazu angetan, unter Umständen Verwirrung in der Nomenklatur zu stiften. Es würde vollauf den Bedürfnissen entsprechen, nur zwischen den Phäochromocytomen- und blastomen zu unterscheiden. Die Bezeichnung malignes Phäochromocytom bildet schon rein begriffsmäßig eine *contradictio in adjecto*. Auch bei der Betrachtung der Geschwülste vom ontogenetischen Standpunkt aus würde es sich nicht rechtfertigen lassen, noch eine 3. Tumorform anzuerkennen, zumal man den Phäochromoblasten eine gewisse Schwankungsbreite ihrer Differenzierung in Richtung der Phäochromocyten und der Sympathogonie zuerkennen muß. Wir würden aus diesen Überlegungen heraus daher vorschlagen, alle malignen Tumoren dieser Reihe, auch ohne Rücksicht auf ihre Lokalisation nur als Phäochromoblastome zu bezeichnen.

Pathogenese und Physiologie.

Die Vorstellungen über die Pathogenese der Tumoren des chromaffinen Systems gehen teilweise erheblich auseinander. Während ein Teil der Autoren den dysontogenetischen Charakter dieser Geschwülste vertritt, bezweifeln andere ihre dysontogenetische Entwicklung (s. bei BUTZ, WEBER, ZIMMERMANN u. a.). Es ist nicht Aufgabe dieser Arbeit, die verschiedenen Theorien anzuführen, die aber letzten Endes doch alle darin übereinstimmen, daß sie das Problem in der Veränderung der Zelle selbst sehen. Wir sind auf die dysontogenetischen Fragen der neurogenen Geschwülste in einer Untersuchung über die neurogene Gruppe der Tumoren mit Pancoast-Syndrom und an anderer Stelle über seltene Formen der Diastematomyelien näher eingegangen.

Trotz aller verschiedenen Ansichten kann man wohl heute als allgemein gültig annehmen, daß die Sympathogonie oder der Neurocyt, d. h. die omnipotente unreife Zelle der Neuralleiste die Mutterzelle sowohl der unreifen Tumoren des Sympathicus als auch des chromaffinen Systems bildet. Wir halten es aber für weniger bedeutungsvoll, ob man

z. B. die unreife Ganglienzelle (ZIMMERMANN) oder die Vorstufe der SCHWANNschen Zelle (STEIN) für die Mutterzelle der Sympathogoniome bzw. Ganglioneuroblastome hält. Schon LANDAU hat auf die fließenden Übergänge hingewiesen, die in der Reihe dieser Tumoren vorkommen können.

Wir sind nach den Ergebnissen unserer Untersuchung, auch im Vergleich zur Literatur, der Überzeugung, daß nicht allein celluläre Dysfunktionen zum Entstehen dieser Geschwülste führen, sondern, daß bei dieser Gruppe von Tumoren, die sich letztlich aus der Mutterzelle des vegetativen Nervensystems ableiten lassen, sehr wahrscheinlich neurovegetative Korrelationsstörungen eine maßgebliche Rolle spielen. Es ist auffallend, daß bei Neugeborenen und Kleinkindern, wie erwähnt, praktisch keine Phäochromoblastome vorkommen, sondern nur die unreifen Formen der Sympathicusgeschwülste gefunden worden sind, während bei Erwachsenen die hormonell aktiven Geschwülste überwiegen. Das könnte darin seine Erklärung finden, daß im Säuglingsalter nervöse Korrelationsstörungen aus noch unbekannten Ursachen, beim Erwachsenen hormonelle Fehlsteuerungen überwiegen. Vielleicht wäre in dem Überwiegen der jeweiligen Komponente der nervös-hormonellen Korrelationsstörungen auch der Grund dafür zu suchen, daß die bisher beobachteten malignen Tumoren der chromaffinen Reihe nur bei Erwachsenen beschrieben worden sind. Von den Phäochromocytomen ist es bekannt, daß sie neben einer Adrenalinüberproduktion auch mit andersartigen hormonellen Störungen, wie z. B. denen des Zucker- oder Cholesterinstoffwechsels einhergehen können. Wieweit diese Regulationen in unserem Fall betroffen waren, können wir nicht sagen, da diesbezügliche Untersuchungen zu Lebzeiten nicht durchgeführt worden sind. Klinisch hat die erwähnte Adynamie zumindest terminal auf ein weitgehendes Versagen der von der Nebennierenrinde gesteuerten hormonellen Kräfte hingewiesen.

Von KNAKE wird in einer Arbeit über die Rolle des Adrenalins bei Phäochromocytomen die Ansicht vertreten, daß der begleitende Hochdruck dieser Tumoren nicht die Folge einer Adrenalinüberproduktion zu sein braucht, sondern daß dabei auch der Nebennierenrinde eine maßgebliche Rolle zukommt. Sie weist an Hand ihres Falles, einem linksseitigen Phäochromocytom und rechtsseitigem -blastom der Nebennieren bei einem 11 Jahre alten Jungen wegen gleichzeitig bestehender Leistenhoden darauf hin, daß vielleicht hormonelle Dysregulationen die Entstehung dieser Geschwülste unterstützen könnten. Außer dem Nachweis zahlreicher hormoneller Störungen spricht auch die oftmals mit Phäochromocytomen gemeinsam auftretende RECKLINGHAUSENSche Neurofibromatose für eine maßgebliche Rolle der nervalen Dysfunktion. Wir haben allerdings nicht die Möglichkeit, die hormonalen und nervalen

Kräfte meßbar zu erfassen und sind daher im Rahmen unseres anatomischen Befundes nur auf theoretische Erwägungen angewiesen.

WEBER vertritt im Gegensatz zu KNAKE die Ansicht, daß man für die hormonelle Aktivität der chromaffinen Gewächse nicht physiologisches oder unphysiologisches Adrenalin verantwortlich machen könne, sondern diese vielmehr von der Quantität der Adrenalinproduktion abhänge.

Der klinische Maßstab der hormonellen Aktivität eines chromaffinen Tumors ist oft erstes und einziges Zeichen der Blutdruckwerte. Daraus, daß bei den Phäochromoblastomen Hypertonien nur in seltenen Fällen festgestellt worden sind, schließt WEBER, daß das Adrenalin besonders in den unreifen Gewächsen nicht die gleiche biologische Wertigkeit zu haben brauche. Er unterstellt demnach zumindest bei den Phäochromoblastomen ebenfalls qualitative Unterschiede in der Adrenalinproduktion. Auch in unserer Beobachtung haben wir eine Hypertonie vermißt, der Blutdruck des Patienten war 3 Monate vor dem Tode mit 150:100 nur gering erhöht, während er kurz vor dem Tode sogar hypotone Werte zeigte. Die geringen Adrenalinmengen, die wir durch den Froschtest in der Geschwulst nachgewiesen haben, waren sicherlich auch nicht dazu in der Lage, einen Hochdruck zu erzeugen. Bei der histologischen Untersuchung des Tumors sind wir aber auf die erwähnten Scheiben und in ausgedehntem Maße auf Plasmaeinschlüsse gestoßen, die sich mit der Färbung nach GOMORI leuchtend rot färbten, ebenfalls haben wir in Venen der erhaltenen Teile der einen Nebennierenrinde ebenso gefärbte hyaline Thromben festgestellt. Ob es sich hier um Vorstufen des Adrenalins oder um pathologische Produkte einer fehlgesteuerten Neurosekretion handelt, wie sie in den Ganglienzellen des Hypophysenzwischenghirnsystems unter physiologischen Bedingungen vorkommen soll und im histologischen Schnitt auch schon nachgewiesen worden ist, mag dahingestellt sein. EICHNER hat im Nebennierenmark von Goldhamstern Tropfen nachgewiesen, die den von uns gefundenen ähnlich sein könnten.

Über die Frage der uni- oder multizentrischen Entstehung der Phäochromocytome und -blastome gibt es in der Literatur unterschiedliche Auffassungen. WEBER vertritt z. B. die Anschauung, daß man auch bei den Phäochromocytomen viel häufiger doppelseitig auftretende Nebennierentumoren sehen müßte, wenn die Neubildungen multizentrisch entstehen würden. Er hält dementsprechend die multipel am chromaffinen System auftretenden Tumoren für Metastasen eines Primärtumors. Unsere Beobachtung zeigt, daß es unter Umständen unmöglich sein kann, anzugeben, welcher der Tumoren des chromaffinen Systems nun als Ausgangspunkt angesehen werden soll. Der Anschauung der unizentrischen Entstehung wäre entgegenzuhalten, daß in diesem Falle zumindest die von NORDMANN und LEBKÜCHNER und uns beschriebenen

Tumoren multiple Metastasen hätten setzen müssen, da sie ihrer Struktur nach die unreifsten Geschwülste ihrer Art darstellen. Unser Fall kann wegen der massenhaft vorkommenden Mitosen sogar noch als um einige Grade unreifer angesehen werden. Die in diesen Fällen ausgesprochene Systemgebundenheit scheint uns eine wesentliche Stütze für die Auffassung ihrer multizentrischen Entstehung zu sein. Da das vegetative Nervensystem und damit auch chromaffine Zellen ubiquitär im Körper vorkommen, könnte man auch die in parenchymatöse Organe metastasierenden Tumoren für multizentrisch entstandene Neubildungen halten. Damit ließe sich auch das histologisch relativ gutartige Aussehen der von WEBER beschriebenen metastasierenden Tumoren erklären.

Unsere Beobachtung würde als noch fehlendes Glied in der Reihe der Phäochromoblastome als erster Fall seiner Art demnach eine weitere Stütze der Auffassung sein, daß auch die unreifen Tumoren der chromaffinen Reihe als eine entdifferenzierte Systemerkrankung aufgefaßt werden könnten; als solche würden sie weniger den malignen Tumoren, die sich durch eine Autonomie ihres Wachstums auszeichnen, entsprechen, sondern vielmehr den geschwulstartigen Erkrankungen des hämopoetischen Systems.

Zusammenfassung.

Die bisher einmalige Beobachtung eines in dem Brustteil des Grenzstranges und beider Nebennieren gleichzeitig aufgetretenen Phäochromoblastoms hat uns zu folgender Auffassung über die Stellung der Phäochromoblastome innerhalb der Tumoren des chromaffinen Systems und ihrer Beziehungen zu den gutartigen, hormonell aktiven Tumoren geführt:

1. Die Phäochromoblastome sind hormonell aktive, geschwulstartige Neubildungen, deren Reifegrad von der omnipotenten embryonalen Sympathogonie bis zum Phäochromocyten reichen kann.

2. Maßstab ihrer Unreife bildet neben ihrer atypischen histologischen Struktur vor allem das infiltrierende und destruierende Wachstum und ihr Vorkommen in verschiedenen Teilen des chromaffinen Systems gleichzeitig.

3. Die einzig sichere Methode, sie gegen die unreifen Geschwülste des Sympathicus abzugrenzen, ist der biologische Test.

4. Ihre Systemgebundenheit und ihr möglicherweise ubiquitäres Auftreten innerhalb des chromaffinen Systems sprechen für eine multizentrische Entstehung. In der Literatur beschriebene Metastasierungen innerhalb des chromaffinen Gewebes halten wir gleichfalls für multizentrisch entstandene Neubildungen.

5. Wir neigen zu der Annahme, daß nervös-hormonelle Korrelationsstörungen eine wesentliche pathogenetische Rolle spielen.

6. Die Eigenschaften der Phäochromoblastome erfordern ihre Abgrenzung von den autonom wachsenden übrigen malignen Tumoren. Wir fassen sie daher nicht als maligne Tumoren im üblichen Sinne, sondern als eine Systemerkrankung mit geschwulstartigem Charakter auf.

Literatur.

ACKERMANN, L. V., and F. H. TAYLOR: *Cancer* (N. Y.) **4**, 669 (1951). — BRODY, H.: *Amer. J. Human Gent.* **2**, 371 (1950). — CROSS, G. O., and PACE: *J. Amer. Med. Assoc.* **142**, 1068 (1950). — DIETRICH: *Diss. Univ. Zürich* 1952. — DIETRICH, A., u. SIEGMUND: *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie* 1926. — EICHNER, D.: *Z. Zellforsch.* **36**, 293 (1951). — FERLAZZO, A.: *Lattante* **21**, 514 (1950). — FEYRTER, F.: Über die Pathologie der vegetativen nervösen Peripherie und ihrer ganglionären Regulationsstätten. Wien: Wilhelm Maudrich 1951. — GOEKE: *Diss. Univ. Göttingen* 1948. — HAAR, H., u. W. WERITZ: *Acta neurovegetativa* (Wien) **1**, 87 (1950). — JOYEUX, R., H. L. GUIBERT et A. BISCAYE: *Presse méd.* **1950**, 1071. — KNAKE, E.: *Virchows Arch.* **308**, 615 (1942). — LATTES, R.: *Cancer* (N. Y.) **3**, 667 (1950). — LÖBLICH, H. J.: *Z. Krebsforsch.* **58**, 576 (1952). *Zbl. Path.* **90**, 373 (1953). — NORDMANN, M., u. E. LEBKÜCHNER: *Virchows Arch.* **280**, 152 (1931). — OLESSEN, H., u. F. SJONTOFF: *Acta ophthalm. (Københ.)* **26**, 67 (1948). — ORTEGA jr., P.: *Arch. of Path.* **53**, 78 (1952). — PINEY, MALLARME, ROSS, KIPFER et BERNARD: *Sang.* **22**, 169 (1951). — STEIN: *Virchows Arch.* **317**, 266 (1949). — WEBER, H. W.: *Frankf. Z. Path.* **60**, 228 (1949). — ZIMMERMANN, J.: *Beitr. path. Anat.* **11**, 355 (1951).

Dr. H. J. LÖBLICH, Hannover,
Pathologisches und Bakteriologisches Institut im Krankenhaus Nordstadt,
Haltenhoffstraße 41.
