

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bonn a. Rhein.
Direktor: Prof. Dr. Ceelen.)

Über das bösartige Neuroblastom des Sympathicus.

Von
Edith Bülbring.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. Dezember 1927.)

Während die bösartigen Geschwülste im allgemeinen im höheren Lebensalter auftreten und im Kindesalter selten sind, stellt das maligne Neuroblastom des Sympathicus eine Geschwulstform dar, die nur bei Neugeborenen, Säuglingen und jungen Kindern vorkommt.

Als Ausgangspunkt wurden meist die Nebennieren oder der Grenzstrang des Sympathicus gefunden, doch ist das Wesen dieser Gewächse erst neuerdings richtig erkannt worden.

Wegen ihres histologischen Aufbaues aus kleinen Rundzellen wurden sie früher für Sarkome gehalten. Der erste nach *Herxheimer* hierher gehörige Fall wurde 1880 von *Parker* bei einem 5 Wochen alten Mädchen beschrieben. Die Leber füllte die ganze Bauchhöhle aus, und *Parker* bezeichnete die Geschwulst als „kongenitales Sarkom“ der Leber. Ebenso *Heaton* 1898 u. a. Meist jedoch wurde von späteren Untersuchern die Nebenniere als Ausgangspunkt angegeben und die Knoten in Leber, Lymphknoten und Pankreas als Metastasen aufgefaßt. (*Dalton* 1885, *De Ruyter* 1890, *Sopetoff* 1896, *Pitt* 1898, *Orr* 1900, *Pepper* 1901, *Amberg* 1904, *Richards*, *Bruck* 1905, *Tileston* u. *Wolbach* 1908, *Shukowsky*, *Wilke* 1909).

Der Aufbau aus lymphocytenähnlichen Rundzellen veranlaßte zu den Bezeichnungen „Lymphosarkom“ (*De Ruyter*) oder „Rundzellsarkom“ (*Heaton*, *Wilke*, *Shukowsky*, *Sopetoff*), die Neigung zu Blutungen zur Bezeichnung „hämorrhagisches Sarkom“ (*Bruck*).

Die zweite Epoche in der Auffassung dieser Gewächse fing 1905 an, als *Küster*, ein Schüler *Ribberts*, sich genauer mit der feinen faserigen Zwischensubstanz beschäftigte und fand, daß dieselbe sich färberisch nicht wie Bindegewebe verhielte, nämlich sich nicht nach van Gieson rot, sondern gelb färbte. Er deutete die Fasern als Glia und faßte die Tumoren als Gliome auf, besonders da er in den mit feinem Faserwerk gefüllten Hohlkugeln, die die Geschwulstzellen bildeten, eine Ähnlichkeit mit den Gliomrosetten sah. Damit aber leitete *Küster* die Geschwülste mit Recht vom Nervensystem, und zwar vom Sympathicus ab. *Küsters* und *Ribberts* Ansicht schlossen sich auch 1907 *LaPointe* und *Lecène* und 1909 noch

Schilder an, trotz der Bemerkungen *Wiesels* zu der Arbeit *Küsters*, die sich auf grundlegende entwicklungsgeschichtliche Arbeiten von *Wiesel* selbst, *Cohn* und *Poll* stützten, und in denen er die Geschwulstzellen als sympathische Bildungszellen deutete, die die sog. Markballen bildeten (s. unten).

Bereits im Jahre 1891 hatte *Marchand* die Ansicht geäußert, daß diese Neubildungen vom Sympathicusanteil der Nebenniere ausgingen und fand die Geschwulstzellen ähnlich den fetalen sympathischen Ganglienzellen. „Die Zellen befinden sich in einem indifferenten Stadium, und es ist wohl denkbar, daß sich im Laufe des späteren Lebens, wenn dasselbe erhalten geblieben wäre, deutliche Ganglienzellen aus einem Teil derselben entwickelt haben würden. Andererseits könnten bei zunehmender Wucherung der Geschwulst die indifferenten Zellformen so sehr überhand nehmen, daß das Bild eines kleinzelligen Rundzellensarkoms entstände“ (*Marchand*).

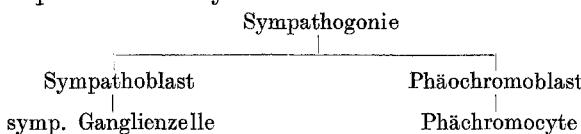
Auch *Kretz* äußerte 1902 in einem Sammelreferat die Meinung, daß die sog. kongenitalen Sarkome der Leber und Nebennieren von den Sympathicusbildungszellen ausgingen. Als vom Sympathicus ausgehend betrachteten auch *Alezais* und *Imbert* 1907 eine Geschwulst, die sie bei einem 6jährigen Knaben fanden. Ebenso deutete *Haberfeld* 1909 einen Fall *Hechts* als parasympathisch.

Den neuroektodermalen Charakter stellte *Schilder* schon einwandfrei fest, doch den Beweis für die Abstammung aus Bildungszellen des Sympathicus und für die Irrigkeit der Gliomtheorie brachte zuerst *Wright*, der den Aufbau der Gewächse mit dem der fetal Sympathicus- und Nebennierenanlage verglich und dort die gleichen Rosettenbildungen fand. Er nannte seine Geschwülste Neuroblastome, und seine Auffassung ist jetzt die allgemeine. (1911 *Fischer*, 1912 *Landau*: 3 Fälle, *Pick*, 1914 *Herxheimer*, *Kohler*, 1917 *Berblinger*, *Herweg*, 1922 *Barnewitz*, 1925 *Esser*).

Aus dem Jahre 1912 sind die beiden ausführlichen Arbeiten von *Pick* und *Landau* zu nennen, die eine genaue Charakteristik der Neuroblastome geben, und 1914 die Arbeit von *Herxheimer*, dem mittels der *Bielschowsky*-schen Methode zuerst der Beweis gelang, daß es sich bei der feinen faserigen Zwischensubstanz um Nervenfasern handelt. In dieser Arbeit findet sich auch eine genaue und vollständige Literaturbesprechung bis zum Jahre 1914.

Um über das Neuroblastoma sympatheticum ein klares Bild zu bekommen, ist es erforderlich, sich zu vergegenwärtigen, daß die Nebenniere aus zwei verschiedenen Anlagen entsteht: Die Rinde geht hervor aus dem Coelomepithel, ist also mesodermaler Natur, während das Mark der Sympathicuslage entstammt, also neuroektodermaler Natur ist. Die sich beteiligenden Sympathicuszellen sind indifference Bildungszellen, haben kleine, stark färbbare Kerne, wenig Protoplasma und liegen in Gruppen und Ballen zusammen. Sie wandeln sich in Sympatho-

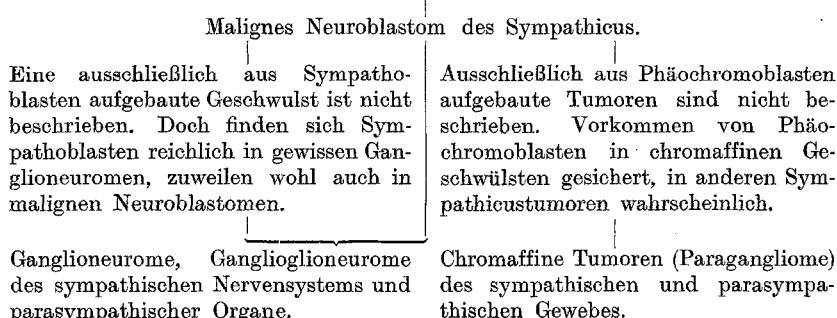
blasten bzw. chromaffine Zellen um. In den außerhalb der Nebenniere gelegenen Sympathicusabschnitten ist nach *Wiesel* die Differenzierung in chromaffine und Ganglienzellen schon vorher durchgeführt. Aber an der Einwanderung in die Nebenniere beteiligen sich nur undifferenzierte, multipotente Sympathogonien, deren Hauptmasse sich zu den späteren Markzellen und nur ein kleiner Teil zu Ganglienzellen umbildet. Beim Neugeborenen liegen noch Markzellen zwischen den Rindensäulen, und nach *Wiesel* kann die Einwanderung der Sympathogonien bis zum 10. Lebensjahr dauern. Der sympathischen Bildungszelle kann man zunächst nicht ansehen, ob sie sich zu einer chromaffinen oder zu einer Ganglienzelle entwickeln wird. *Poll* stellte folgendes Entwicklungsschema des phäochromen Systems auf:



Pick und *Bielschowsky* stellten 1911 ein System der Neurome auf, die sie zurückführen auf blastomatöse Wucherungen der multipotenten Neurocyten und einteilen in 1. ausreifende, 2. unausgereifte Formen, zu denen sie die Neurocytome und Neuroblastome und, unter Vorbehalt, auch die großzelligen Geschwülste der tuberösen Hirnsklerose und die *Verocayschen* Neurinome zählten.

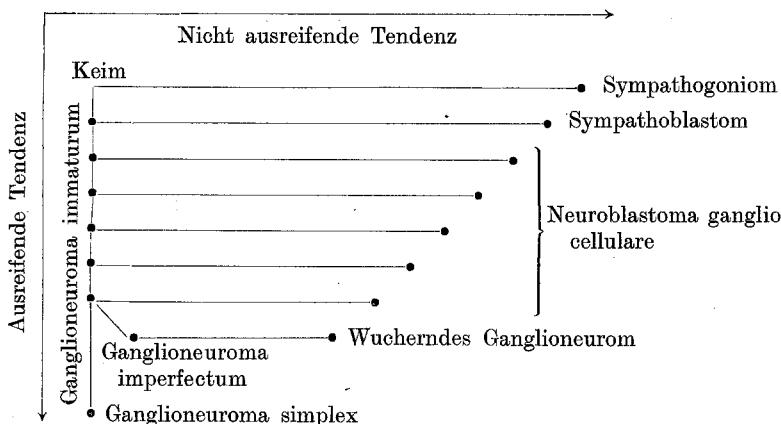
Landau sah bei seinen 3 Fällen verschiedene Grade der fibrillären Differenzierung. Als erste Stufe betrachtete er die vereinzelten feinsten Zellausläufer, als folgende die Entwicklung des Filzwerks in den Hohlkugeln und als dritte die Ausbildung paralleler Faserbündel, die er als embryonale Nervenfasern ansprach. Die reifen Ganglioneurome enthalten dann fertige Nervenfasern und Ganglienzellen, die Paragangliome fertige chromaffine Zellen. So stellte er neben das physiologische Entwicklungsschema *Polls* folgendes pathologische:

Der physiologischen Entwicklung entsprechende Geschwulstformen.
Rein zellige Geschwülste von epithelialem oder epithelähnlichem Charakter nach Art des *Marchandschen* Neurocytoms am Sympathicus bisher nicht beobachtet.



Auch *Herxheimer* teilte seine Literaturübersicht nach diesem System ein. 1915 fügte *Robertson* zwischen das Neuroblastom und das Ganglioneurom noch eine Zwischenstufe, die er Ganglioneuroblastom nannte. Hierunter verstand er einen bösartigen Sympathoblastentumor, der teilweise ausdifferenziert ist zu gutartigem Ganglioneurom. Er führte selbst 2 Fälle an, von denen der eine die beiden Formen getrennt, nämlich im Haupttumor ein Sympathoblastom, in Nebenknoten Ganglioneurome aufwies, der andere aber in einer einzigen Geschwulst eine diffuse Vermischung von ausreifenden und unausgereiften Teilen zeigte. 1922 wurde von *R. F. von Fischer* das System der Neurome des Sympathicus noch komplizierter ausgestaltet, um dadurch die mikroskopischen Bilder, die ja nur verschiedene Differenzierungshöhen darstellen, aber alle gleichen Ursprungs sind, genauer erklären zu können.

Er stellte folgendes Schema auf:



Den geringsten Grad der Differenzierung zeigt das *Neuroblastoma simplex*. Hierzu gehören folgende nicht ausreifende Formen:

1. Das Sympathogonium, welches charakterisiert ist durch die typischen Sympathogonien, einige feinste Zellausläufer und Fasern zwischen den Zellen, vereinzelte „Rosetten“ (filzartige Knäuel mit konzentrischen Reihen dunkler, radiär gestellter Kerne umgeben) und wenige Sympathoblasten.

2. Das Sympathoblastom, in dem die Sympathoblasten über die Sympathogonien überwiegen und sich neben den Rosetten parallele Faserbündel finden.

Das Übergangsstadium zu dem ausreifenden *Ganglioneuroma simplex*, das große Nervenfaserbündel, umschlossen von Schwannschen Scheidenzellen, und fertige sympathische Ganglienzellen enthält, bildet das *Ganglioneuroblastom*. *v. Fischer* unterscheidet nun zwei dem Ganglioneurom nahestehende ausreifende Formen:

1. Das Ganglioneuroma immaturum, welches das Entwicklungsstadium zwischen Sympathoblasten und Ganglienzellen darstellt. Hierfür führt er als Beispiel den lange Zeit als Ausnahme betrachteten gutartigen Fall *Marchands* an, der aussah wie ein Neuroblastom, keine Ganglienzellen enthielt, und den *von Fischer* als Jugendstadium eines gutartigen Gewächses ansieht. Ebenso deutet er seinen eigenen Fall, in dem sich schon vereinzelte Ganglienzellen fanden.

2. Das Ganglioneuroma imperfectum, in dem außer den Ganglienzellen noch einzelne ruhende Bildungszellen vorhanden sind.

Sowohl das Ganglioneuroma immaturum wie das Ganglioneuroma imperfectum werden von *R. F. von Fischer* auf Grund ihrer Neigung zur Ausreifung als gutartig aufgefaßt, während zwei andere nur teilweise ausreifende Formen, die dem Neuroblastom nahestehen, bösartig sind. Es sind dies:

3. Das Neuroblastoma gangliocellulare, wofür das überstürzte Wachstum charakteristisch ist, und dessen geringe Neigung zur Ausdifferenzierung durch die starke Wucherung der Bildungszellen zu erklären ist, an der sich auch die Ganglienzellen beteiligen können. Es steht histologisch zwischen dem Neuroblastom und dem Ganglioneuroma imperfectum.

4. Das wuchernde Ganglioneurom. Hier können die liegengebliebenen Sympathogonien von neuem zu wuchern anfangen und den schon vorhandenen Tumor selbst infiltrieren.

R. F. von Fischer betont ausdrücklich, daß man histologisch keinen Unterschied sehen könne zwischen dem bösartig entarteten wuchernden Ganglioneurom und dem teilweise ausreifenden Neuroblastoma gangliocellulare. Die Einteilung dient dazu, alle Übergänge, die im histologischen Bild zu sehen sein können, zu erklären, und die Zusammenstellung gleichartiger Fälle sowie die Orientierung zu erleichtern.

Bevor ich nun auf den dieser Arbeit zugrunde gelegten Fall näher eingehe, möchte ich eine genaue Charakteristik der Neuroblastome geben.

Als Ausgangspunkt wird in den allermeisten Fällen die Nebenniere angegeben, entweder beide oder nur die eine Seite, wobei aber keine überwiegt. Zweitens kommt der Grenzstrang des Sympathicus in Frage sowie die sympathischen Ganglien und Paraganglien. Einmal wurde der Beckenplexus (Uterus) als Ausgangspunkt erwähnt (*Pick*).

Die Größe der Gewächse wird in der Literatur verschieden beschrieben je nach dem Lebensalter des Trägers und der Wachstumsgeschwindigkeit der Geschwulst. So schwanken die Angaben zwischen Walnuß- bis Kindskopfgröße, meist jedoch wird die enorme Ausdehnung hervorgehoben. Die Konsistenz ist meist weich, manchmal schwammig und die Oberfläche oft durch zahlreiche Knoten höckerig. Die Farbe wird über-

einstimmend als bunt gefleckt angegeben, bald dunkelgraurot, mit gelben und braunen Flecken, und stellenweise grauweiß marmoriert.

Die Neubildung pflegt von einer ziemlich dicken bindegewebigen Kapsel umgeben zu sein, die, wenn auch stellenweise durchwachsen, doch meist von der Umgebung zu lösen ist. Von der Kapsel gehen bindegewebige Septen in das Innere der Geschwulst immer feiner und zarter werdend und so ein Stroma bildend, in das die Tumorzellhaufen eingelagert sind. Die Gefäßversorgung ist außerordentlich reichlich, doch sind die Gefäße sehr dünnwandig, die stärkeren häufig hyalin. In den perivasculären Lymphspalten finden sich Geschwulstzellen, die bei den dünneren Gefäßen vielfach eine ringförmige Anordnung zeigen. Was die Zellen nun selbst anbetrifft, so machen sie die Hauptmasse des Neuroblastoms aus, sind unregelmäßig verteilt, teils dicht gelagert, teils alveolär angeordnet, oder sie liegen in Streifen zusammen. Auffallend ist die Neigung zur Ballenbildung, die auf dem Durchschnitt dann wie dichte Gruppen aussehen, oder wenn es Hohlkugeln sind, ein kreisförmiges Bild geben, die sog. Rosetten. Diese Bildungen haben zu der irri gen Gliomtheorie geführt, doch sind es die charakteristischen Markballen der embryonalen Sympathogonien. Diese jugendlichsten Zellen haben etwa die Größe eines roten Blutkörperchens, schwankend zwischen $4-8\mu$ im Durchmesser, sind also ziemlich klein. Der Kern nimmt fast die ganze Zelle ein, ist rund und chromatinreich, intensiv färbbar und scharf konturiert. Von dem spärlichen Protoplasma ist nichts oder nur wenig zu sehen, es sei denn als kurze feine Ausläufer. Die Sympathoblasten unterscheiden sich von den eben beschriebenen Zellen durch größere Kerne, die nicht immer rund, sondern vielfach oval sind, heller und bläschenförmig aussehen. Von diesen gibt es nun alle Entwicklungsstufen bis zu den Ganglienzellen mit schwankender Größe und bei überstürztem Wachstum auch vielkernige Zellen.

Die Zwischensubstanz, von der man im jüngsten Differenzierungs stadium nur die feinen Fasern zwischen den Kernen bemerkt, ist eine zart fibrilläre. Deutlich zu sehen ist sie als filzartiges Netz im Zentrum der Rosetten. Ist sie noch weiter ausgebildet, so kann man die Fasern als dünne parallele Bündel zwischen den Geschwulstzellen ziehen sehen, zuweilen abwechselnd mit Zellstreifen, als sog. „Bändertypus“. Besonders charakteristisch sind die ausgedehnten Blutungen. Die roten Blutkörperchen liegen frei zwischen den Geschwulstzellen verteilt, teils vermischt, teils in unregelmäßigen Flecken, und man findet reichlich Blutpigmente. Große fleckige Nekrosen sind ein zweites Merkmal, und drittens findet man häufig Verkalkung, sogar verkalkte Gefäßwandungen.

An den unregelmäßigen Kernteilungsfiguren kann man das rasche, überstürzte Wachstum erkennen. Dies bewirkt nicht nur eine Kom pression der Nachbarorgane, sondern die Zellen infiltrieren das Gewebe,

so daß es zugrunde geht. Einbrüche in die Gefäße und Geschwulstthromben sind keine Seltenheit, und die Metastasierung erfolgt sowohl auf dem Blut- wie auf dem Lymphwege. Die Prädilektionsstelle für Metastasen ist die Leber, die fast in allen Fällen als außerordentlich vergrößert und mit zahlreichen Knoten durchsetzt angegeben wird. Die Lymphknoten sind auch fast immer ergriffen; von den anderen Organen der Bauchhöhle nur das Pankreas oder der Magendarmkanal. Typisch sind die Metastasen im Knochensystem, besonders am Schädel, sowohl außen als innen, besonders häufig in der Orbita. Außerdem sind noch Metastasen in den Rippen und zwar an der Knorpel-Knochengrenze, Wirbelsäule, Sternum und Femur beschrieben. Lungenmetastasen sind selten. Milzmetastasen habe ich nirgends erwähnt gefunden, doch waren sie vorhanden in dem im hiesigen Pathologischen Institut obduzierten Fall, auf den ich jetzt näher eingehen möchte¹.

Es handelt sich um einen 4jährigen Knaben, der vorher nie krank gewesen war, und bei dem erst seit 4 Wochen vor der Aufnahme in die hiesige Kinderklinik die ersten Krankheitsscheinungen in Form von Schmerzen in Rücken, Leib und Beinen, Appetitlosigkeit, Mattigkeit und Gewichtsabnahme aufgetreten waren. Seit der Erkrankung war der Junge Bettlägerig. Bei der Aufnahme war der Knabe bereits sehr mager, hinfällig und blaß. Im Abdomen war ein rundlicher, steinharter Tumor mit höckriger Oberfläche fühlbar, der unter dem rechten Rippenbogen hervorkam, bis zur Nabelhöhe reichte und gänzlich unverschieblich war. Daneben war der Leberrand, der nicht besonders hart erschien, deutlich fühlbar. Entlang dem M. sternocleido-mastoideus waren zahlreiche erbsen- bis bohnengroße Drüsen. Das Blutbild zeigte eine mäßige Anämie und im roten Blutbild Poikilocytose, Anisocytose, Polychromasie und Normoblasten. Wa.R. negativ. Perkutanprobe Ø. Der Urin zeigte eine positive Diazoreaktion. Die klinische Diagnose lautete: „Lymphogranulomatosis?“

Während des Aufenthaltes in der Klinik wurde eine Röntgenbestrahlung vorgenommen, da von einem chirurgischen Eingriff wegen der allseitigen Verwachsungen abgesehen werden mußte. Zeitweise traten Fieberperioden auf, die einige Tage andauerten. Die Geschwulst vergrößerte sich schnell, so daß sie zuletzt fast die ganze rechte Bauchhälfte ausfüllte, und es entstanden Metastasen nach dem kleinen Becken zu, in der Submaxillargegend und in der linken Orbita, so daß der linke Bulbus hervortrat. Die Haut verfärbte sich grünlichgelb, es traten starke Ödeme auf und unter rapide fortschreitendem Verfall erfolgte nach 2 Monaten der Exitus letalis.

Die Sektion ergab eine kindskopfgroße Neubildung im mittleren Bauchraum, die hinten fest verwachsen war. Die Bauchorgane waren teilweise in die geschwulstartigen Massen eingebettet und im allgemeinen durch diese hochgehoben. Sie bestand aus verbackenen kirsch- bis enteneigroßen Knoten, zum Teil auch aus mehr diffusen Teilen. Das Mesenterium des Dünndarmes war ebenfalls von großen, zum Teil verbackenen Knoten durchsetzt. Auf der Schnittfläche waren die meist weichen Massen im allgemeinen von roter Farbe, andere Teile grau oder graurot. Zahlreiche Knoten zeigten landkartenartige lehmgelbe, derbe Herde. Das Duodenum war fest mit den Geschwulstmassen verwachsen, die die Schleimhaut buckelig vorwölbten. Leber und Milz waren vergrößert. Das Pankreas war un-

¹ Die Krankengeschichte wurde mir in liebenswürdiger Weise von Herrn Prof. Gött zur Verfügung gestellt.

abgrenzbar in die Geschwulstmassen eingelagert. Die Nebennieren waren ebenfalls in die Neubildung eingebettet und nicht zu isolieren. Auch die Aorta war damit verwachsen. In der Nierenkapsel waren mehrere bis walnußgroße, weiche, graue Knoten zu sehen.

Das Schädeldach zeigte sowohl auf der Außen- als auf der Innenseite zahlreiche bis fünfmarkstückgroße polsterartige, meist $\frac{1}{2}$ cm dicke, rote bis braunrote, weiche Massen zwischen Knochenhaut und Knochen, der unter diesen Massen oberflächlich arrodiert war. Eine gleiche Masse war an der Stirn über dem Arcus supraorbitalis.

Auf der Innenseite der unteren Rippen, meist vom Rippenknorpel beginnend, etwa bis zur Axillarlinie reichend oder kürzer, fanden sich zwischen Knochenhaut und Knochen bis $\frac{1}{2}$ cm dicke rotbraune Massen von weicher Konsistenz wie am Schädel. In der linken Pleurahöhle etwa 400 ccm, in der rechten etwa 300 ccm gelblicher, seröser Flüssigkeit. Links im Zwerchfell fanden sich zahlreiche, bis kirschgroße, weiche Knoten, die auf der Schnittfläche zwischen grau und rot wechselten.

Die unteren cervicalen Lymphknoten waren bis zu Hühnereigröße geschwollen, durchgehend weich, teilweise aber prall elastisch. Auf der Schnittfläche waren sie teils grau, teils rot, teils fleckig. In einzelnen sah man auf der roten Schnittfläche zahlreiche graugelbe stecknadelkopfgroße Flecke.

Die *anatomische Diagnose* lautete:

Maligne Geschwulstbildung. Sympathicustumor? Pankreaskrebs?

Hochgradige geschwulstartige Schwellung mit auffallend starkem hämorrhagischen Einschlag sämtlicher abdominaler Lymphknoten, besonders der retroperitonealen und mesenterialen, die zu einem reichlich kindskopfgroßen Paket zusammengebacken sind. Einwachsen der Tumoren in die Duodenalschleimhaut. Metastasen in der Magenschleimhaut und in der Leber. Starke Vergrößerung der Leber. Starke lipoidnekrotische Fleckung der bis Hühnereigröße angeschwollenen trachealen und tracheobronchialen Lymphknoten. Auffallend starke subperiostale hämorrhagische Geschwulstbildung im Schädeldach und an der Schädelbasis, der linken Orbitalgegend und der Rippen. Geschwulstherde im Zwerchfell, vorwiegend der linken Hälfte. Ver einzerte Herde in der Pleura costalis und pulmonalis beiderseits. Ausgedehnte Zerstörung der rechten Nebenniere durch die Geschwulstbildung. Einbettung der linken Nebenniere in die Geschwulstmasse. Zerstörung des Pankreaskopfes durch die Geschwulstmassen. Induration der erhaltenen Pankreassteile im Mittelstück und Schwanz. Auffallende Milzschwellung mit Vergrößerung und scheinbarer Vermehrung der Malpighischen Körperchen. Hydrothorax (links: 400 ccm, rechts: 300 ccm). Kollaps und vikariierendes Emphysem der Lunge. Schleimige Enterocolitis. Schwere allgemeine Anämie. Hochgradige Abmagerung. Hautödeme an den unteren Extremitäten. Ascariden im Jejunum.

Eine genaue Untersuchung der Geschwulst nach dem Ausgangspunkt, die zu einer Zerstörung des Präparates geführt hätte, wurde zunächst aus äußeren Gründen nicht vorgenommen, doch ergab die mikroskopische Untersuchung zahlreicher Abschnitte folgendes Bild:

Von der *rechten Nebenniere*, von der die Neubildung offenbar ihren Ausgang genommen hat, da sie mit dem Mark in Verbindung steht, ist die Rinde teils noch gut erhalten, teils aber zusammengedrückt, nekrotisch und völlig zerstört. Bei Fettfärbung zeigt an den erhaltenen Stellen nur die Zona glomerulosa reichlich Fett; in den geschädigten Teilen aber nimmt der Fettgehalt zu, so daß auch die Zona reticularis grobtropfiges Fett enthält, während die Zona fasciculata es nur spärlich und in feinster Verteilung aufweist. In der Nähe des Zentrums liegen

überall Markballen zwischen den Rindensäulen. An manchen Stellen ist die Rinde so weit zugrunde gegangen, daß nur noch Reste der Zona glomerulosa erhalten sind; und die von innen nach außen wuchernden Sympathogonien erfüllen jetzt das vorhandene bindegewebige Rindenstroma. Das Mark geht kontinuierlich in Geschwulstgewebe über, wo sofort ausgedehnte Blutungen und Nekrosen einsetzen. Die Blutungen sind entweder unregelmäßige Flecken, oder sie sind mehr flächenhaft, indem die roten Blutkörperchen regellos verstreut zwischen den Geschwulstzellen liegen, diese stellenweise an Zahl übertreffend, an anderen Stellen hinter ihnen zurücktretend. Die Zellen sind durchweg dicht gelagert, typische Sympathogonien mit kleinen runden, dunkelgefärbten Kernen, vermischt mit einzelnen größeren ovalen Kernen. *Es finden sich reichlich Rosetten.* Dann wieder gibt es Stellen — und es sind dies besonders solche, an denen die Neubildung das Nachbargewebe infiltriert —, wo ganz dichte Ballen gebildet werden, deren Kerne kaum zu unterscheiden sind; und dazwischen liegen noch einzelne Kerne, vermischt mit roten Blutkörperchen, und zeigen weder Ausläufer noch die geringste Zwischensubstanz.

Die Nebenniere ist bis auf die Stelle, wo das Mark in Tumorgewebe übergeht, durch eine deutliche Bindegewebskapsel, die an manchen Stellen verdickt erscheint, von diesem getrennt. Ebenso ist die linke Nebenniere gegen die Geschwulst ringsherum durch eine Bindegewebskapsel abgeschlossen. Das Mark zeigt zum größten Teil normale Marksubstanz, doch sind auch hier Ballen von Sympathogonien zu finden, die teils zwischen den Rindenzellen liegen. Bemerkenswert ist, daß die Lymphspalten und einige Gefäße in der Marksubstanz mit Geschwulstzellen gefüllt sind. Der Hilus ist vollkommen durchwachsen, und es ist gut denkbar, daß hier ein Einbruch in die Gefäße stattgefunden hat. Auch sieht man an einer Stelle quer durch die Kapsel und Rinde einen Zug von Sympathogonienballen vom Tumor zum Mark hin ziehen. Die gänzlich undifferenzierten Sympathogonien scheinen an dem Wachstum und der Ausbreitung des Tumors am meisten beteiligt zu sein, ebenso wie in der Entwicklung sich nur Sympathogonien an der Einwanderung in die epitheliale Nebennierenanlage beteiligen. Es sieht an manchen Stellen so aus, als ob die Ballen sich sogar gegenseitig verdrängten, und so schieben sie sich zapfenförmig zwischen die benachbarten Haufen, ein Knoten neben den anderen, nach der einen Richtung sich vorwölbend, von der anderen zusammengedrückt, und so ein geschichtetes, wie aus Lamellen aufgebautes Bild bietet.

Die Metastasen in der Leber sind diffus. Das Lebergewebe ist meist gut erhalten, doch sieht man von den Gefäßen ausgehend die Anfänge der Infiltration, indem sich die Geschwulstzellen zwischen die Leberzellbalken einschieben. Die Gallengänge sind ziemlich stark mit Galle gefüllt. An manchen Stellen ist aber das Lebergewebe bis auf kleine komprimierte nekrotische Reste, in denen sich nur die Gallenansammlungen abheben, verschwunden, und man sieht in Nestern von Sympathogonien die übriggebliebenen widerstandsfähigeren Gallengänge. Sobald die Geschwulstmasse derart überhand genommen hat, daß sich größere Knoten herausbilden, sieht man auch die Zwischensubstanz in Form von Zellausläufern auftreten, und die Zellformen werden wechselnd, indem auch größere Kerne nachweisbar sind.

Das Pankreas zeigt überall eine deutliche Cirrhose. Das Drüsengewebe ist an vielen Stellen von Geschwulstzellen infiltriert, durch große Massen zusammengedrückt und nekrotisch geworden. Es ist hier mehrfach der Einbruch der Geschwulstzellen in die Gefäße zu sehen, wie sie in den Wandschichten liegen und bis in das Lumen gelangen, und jedesmal ist ringsherum eine besonders starke Blutung zu bemerken. Geschwulstthromben sind hier und auch an anderen Stellen zu sehen. Zwischen dem Pankreasgewebe liegen die Zellen sehr dicht. In den

größeren Knoten ist aber auch hier die Anordnung nicht mehr so gedrängt, es ist, als ob die Klumpen sich lockerten, man sieht sogar Anfänge von Rosettenbildung neben zahlreichen Zellausläufern, die sich verflechten, längere Fasern und Maschen bilden.

In den *Darmmetastasen* sieht man deutlich die lymphogene Aussaat der Geschwulstzellen, indem die subserösen und submukösen Lymphspalten davon erfüllt sind. Große Massen haben die Muskelschichten durchwachsen und sitzen als dicke Knoten in der Submucosa, zum Teil auch die Drüsen infiltrierend. Das Bindegewebsstroma ist hier außerordentlich stark entwickelt. Hämorrhagien mit Nekrosen und Verkalkungsherden sind zahlreich. Die Tumorzellen liegen dicht, Rosetten sind nicht vorhanden.

Besonders bemerkenswert sind die Metastasen der *Milz*, die ein seltenes Beispiel hämatogener Aussaat bieten. Die Pulpacapillaren sind fast alle vollgestopft mit Tumorzellhaufen, und außerdem finden sich einige knotenförmige Bildungen, kleiner als die Malpighischen Körperchen, deren Zentren vereinzelt bereits nekrotisch werden.

Die *Lymphknoten*, die ja die Hauptmasse der Geschwulst ausmachten und die auch in der Halsgegend ergriffen waren, sind fast vollständig in Tumorgewebe umgewandelt. Wo noch Lymphgewebe vorhanden ist, sind die Randsinus vollgestopft mit Geschwulstmassen. Meistens aber haben diese alles durchwachsen, ausgedehnte Blutungen und Nekrosen gesetzt, und man findet große Verkalkungs-herde sowie verkalkte Gefäßwandungen. Durchweg sind die Geschwulstzellen hier dicht gelagert und zeigen in den Lymphknotenmetastasen die ausgesprochenste Neigung zur Rosettenbildung.

Das mikroskopische Bild der Neubildung ist also charakteristisch für das Neuroblastoma *sympathicum*, zeigt aber alle Entwicklungsstadien der sympathischen Bildungszellen nebeneinander; erstens die dichten Zellklumpen, deren Kerne kaum zu isolieren sind, und die keinerlei Zwischensubstanz zeigen; dann, sobald die Kerne lockerer liegen, Rosettenbildungen mit zartem Filzwerk und zahlreiche Zellausläufer, sowie längere Fasern und Maschenbildung, die sich alle nach van Gieson gelb färben. An mehreren Stellen der Geschwulst, dicht unter der Kapsel, findet sich eine stärkere Ungleichmäßigkeit der Zellen, und sogar vereinzelte Ganglienzellen liegen hier eingestreut. Die Fasern werden reichlicher und verlaufen mehr und mehr in Bündeln.

Von besonderer Bedeutung waren hier die Ergebnisse der *Bielschowsky*-Färbung, die bisher an unausgereiften Gewächsen nur *Herxheimer* gelungen ist.

Ich möchte vorausschicken, daß man hierbei auf große technische Schwierigkeiten stößt, die zu Irrtümern Anlaß geben können. Es kann nämlich auch durch die Einschaltung der Essigsäuredifferenzierung eine Mitfärbung des kollagenen Bindegewebes nicht ganz vermieden werden, und gerade die feinsten Verästelungen des Stromas können gar zu leicht mit den feinen Nervenfasern verwechselt werden. Die besten und vollkommen eindeutigen Resultate ergibt die Modifikation der *Bielschowsky*-schen Methode nach *Groß*. Hier wird das Bindegewebe nur ganz blaß violett gefärbt, während die Nervenfasern tiefschwarz hervortreten. Diese

sind weiterhin auch kenntlich an den unregelmäßigen Verdickungen, die sie in ihrem Verlauf aufweisen (s. Abb. 1). Herr Professor *Stöhr*, der die Freundlichkeit besaß, die von mir angefertigten Präparate ebenfalls anzusehen, hat keinen Zweifel, daß es sich im vorliegenden Fall um Nervenfasern handelt.

Man kann die Anfänge der Ausdifferenzierung zu Nervenfasern in Form von ganz kleinen, zarten, kurzen Fibrillen zwischen den Ge-

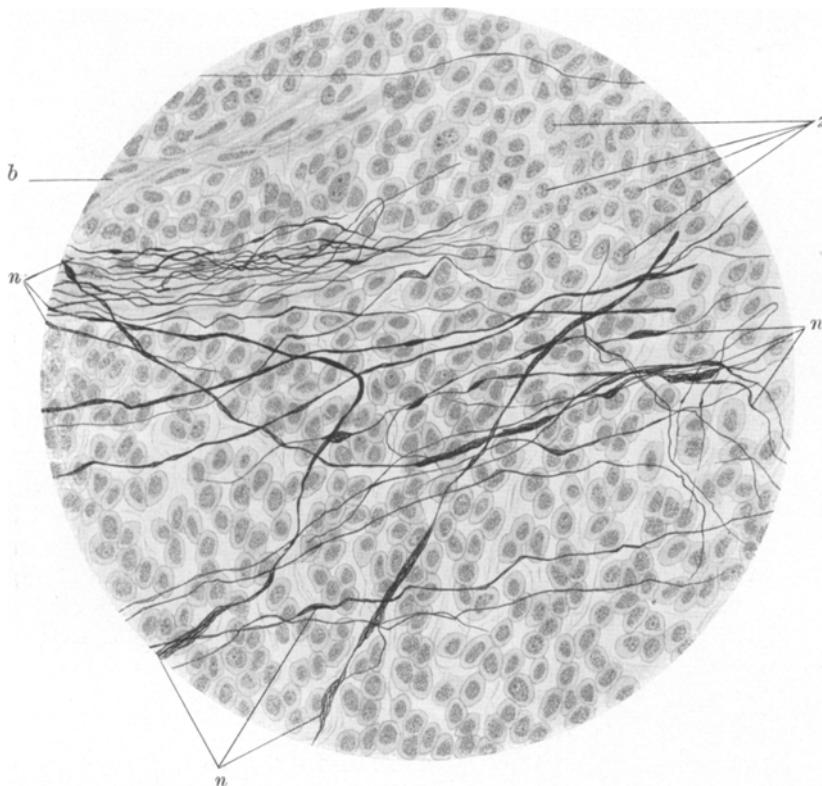


Abb. 1. Tumorgewebe mit Nervenfasern. Färbung nach *Bielschowsky-Gros.* Öl-Imm. (Zeiss: Fluoritsystem 100). *z* = Tumorzellen; *n* = Nervenfasern mit Verdickungen und Aufsplitterungen; *b* = Bindegewebe.

schwulstzellen liegen sehen. Weiterhin nehmen die Fasern an Länge zu, zeigen unregelmäßige runde und spindelförmige Verdickungen oder Aufsplitterungen in ihrem Verlauf (s. Abb. 1), und wenn sie sich auch zu parallelen Bündeln zusammenschließen, so zeigen sie doch keinerlei Zusammenhang mit den Bindegewebssepten, sondern sind in ihrer Richtung unabhängig von diesen, indem sie oft senkrecht dazu verlaufen, dann sich ein Stück mit ihnen vereinigen, um später wieder abzubiegen (s. Abb. 2).

Die Verlaufsrichtung kann an nebeneinandergelegenen Geschwulstteilen eine durchaus verschiedene sein. Auch zeigen die Fasern oft seltsame Abknickungen, bilden dichte Geflechte oder grobe Knoten, und zeigen vor allem oft am Ende eine kolbenartige Anschwellung, die mit schwacher Vergrößerung gesehen homogen zu sein scheint, mit Ölimmersion betrachtet, sich aber als ein korbatiges Knäuel erweist. Es kommen so die bizarrsten Figuren zustande (s. Abb. 2 und 3). Mit



Abb. 2. Tumorgewebe mit Nervenfasern und Korbgeflecht. Färbung nach *Bielschowsky-Gros.* Öl-Imm. (Zeiss: Fluoritsystem 100). *z* = Tumorzellen; *r* = rote Blutkörperchen; *a* = Aufsplitterungen der Nervenfasern; *k* = korbatige Geflechte; *b* = Bindegewebe.

den Kernen der Neubildung stehen die Fasern niemals in Zusammenhang, sondern ziehen immer zwischen ihnen hindurch. Die Zellausläufer sind nach *Bielschowsky* nicht färbbar, ebenso wenig wie ja auch das *Protoplasm* der Ganglienzellen sich damit färbt. An einigen Stellen sieht man größere parallele Faserbündel. Hier liegen auch vereinzelte Ganglienzellen (s. Abb. 3) und die Jugendformen treten mehr zurück. Von Schwannschen Scheidenzellen ist weder hier noch an den vorher beschriebenen Stellen etwas zu sehen. Die Markscheidenfärbung fiel negativ aus.

Das Bindegewebsstroma ist, wie nochmals betont sei, verschieden stark ausgebildet, und zwar so, daß — soweit nicht das vorhandene benutzt wird — es, sobald die Geschwulstzellen dichter liegen, spärlich, wenn sie lockerer liegen, reichlich vorhanden und stark verästelt ist. Die feinen Bindegewebsfasern ähneln dann sehr der faserigen Zwischensub-

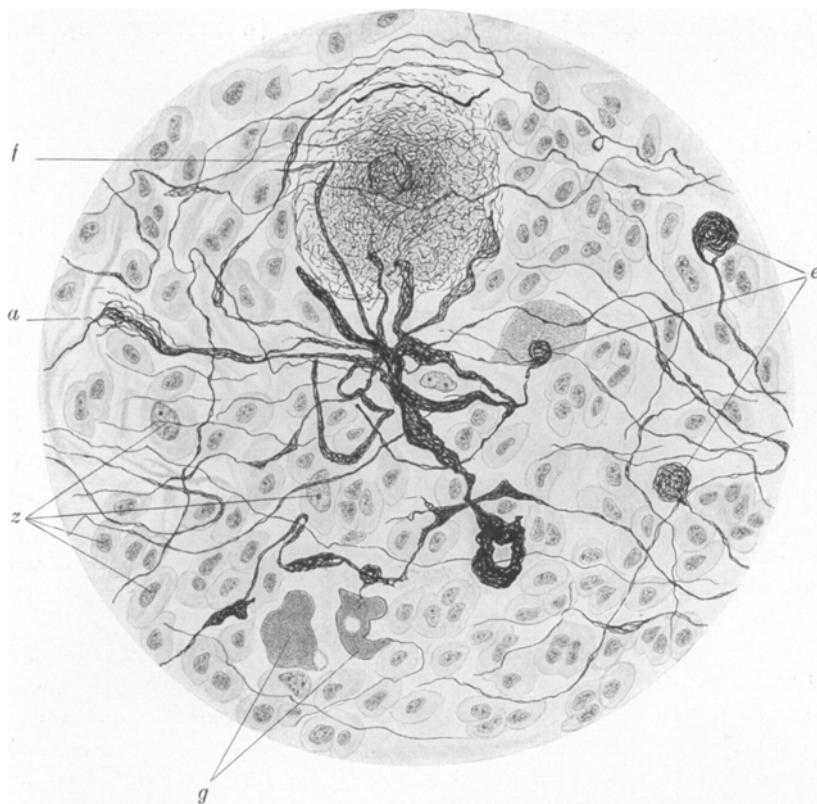


Abb. 3. Tumorgewebe mit unregelmäßigen Nervenfasern und einem dichten Geflecht, das mit einem ausbreiteten, feinen Netzwerk in Verbindung steht. Färbung nach *Bielschowsky-Gros.* Öl-Imm. (Zeiss: Fluoritsystem 100×1,80). z = Tumorzellen; a = Aufsplitterungen der Nervenfasern; f = feines Netzwerk; e = Endknäuel; g = Ganglionzellen, davon eine mit Fortsatz.

stanz, was leicht zu den Verwechslungen führt, auf die ich bereits oben hinwies.

In der Hauptmasse bietet die Neubildung also das Bild des Neuroblastoma simplex. Da aber doch an einzelnen Stellen Ganglionzellen zu finden sind, so steht es an der Grenze zum Ganglioneuroblastom. Es würde in dem System *R. F. von Fischers* zum Neuroblastoma gangliocellulare zu rechnen sein, das den Charakter des Neuroblastoms zeigt, trotzdem schon Ganglionzellen enthalten sind, in dem also die nicht

ausreifende Tendenz sehr stark überwiegt, was in der großen Malignität zum Ausdruck kommt.

Diese Diagnose deckt sich nicht mit der klinischen, und auf die Schwierigkeit der richtigen Erkennung dieser Gewächse möchte ich zum Schluß noch hinweisen. Die Fälle können den Eindruck der verschiedensten Krankheiten erwecken, die die Fehldiagnosen: Hypernephrom, Lymphogranulomatose, angeborene Lues, Chlorom, Morbus maculosus, Aneurysma der Bauchaorta, Osteosarkom (wegen der Metastasen), Echinococcus, Geschwulst oder Absceß der Leber, Lungen-tumor (bei Metastasen), Milzzyste oder aleukämische Milzschwellung, Ovarialgeschwulst oder Bauchfelltuberkulose zur Folge haben.

Im Vordergrund der klinischen Erscheinungen steht meistens der Bauchtumor und die ungewöhnliche Vergrößerung der Leber. Der Leib ist aufgetrieben, und die oberflächlichen Venen sind geschwollen. Die Niere der ergriffenen Seite wird nach abwärts gedrängt. Die Lymphknoten sind geschwollen. Durch Druck auf die Gefäße entstehen Ödeme, durch Druck auf die Nerven Parästhesien. Schmerzen in Rücken, Leib und Beinen sind fast immer vorhanden. In vielen Fällen machen sich zuerst die Metastasen am Schädel bemerkbar, die vorzugsweise in der Orbita sitzen und Exophthalmus hervorrufen. Durch die größere Beanspruchung tritt oft eine Dilatation des Herzens auf. Die ausgesprochene Bösartigkeit mit der metastatischen Verbreitung in den hämatopoetischen Organen sowie die größeren Blutverluste infolge der zahlreichen Blutungen rufen meistens eine ausgesprochene Anämie hervor. Ascites und Gelbsucht begleiten das Krankheitsbild nicht immer. Auch erfolgt nicht regelmäßig eine Temperaturerhöhung.

Es sind in der Literatur bis jetzt 33 Fälle von Neuroblastom beschrieben worden. Das älteste Kind war 6 Jahre, 24 waren noch nicht ein Jahr alt, 18 noch nicht 3 Monate, darunter waren 3 Neugeborene.

Ein leichtes Überwiegen des weiblichen Geschlechts ist wohl bemerkbar, doch bei der geringen Anzahl der Fälle wohl nicht zu bewerten. Als Ausnahme wird allgemein ein Fall von *Barnewitz* verzeichnet, der ein Neuroblastom bei einer 37jährigen Frau fand. Doch färbten sich hier die Fasern sowohl mit der Glia- wie mit der Fibrinfärbung positiv, und so möchte ich doch bezweifeln, ob er wirklich hierher zu rechnen ist.

Die Ganglioneuroblastome kommen auch bei älteren Kindern vor, das älteste der 12 in der Literatur beschriebenen Fälle war 16 Jahre alt. Die einzige Ausnahme bildet ein Fall von *Jaffé*, der einen 31 jähr. Mann betraf und der nach *R. F. von Fischer* hierher gehört.

Diese bösartigen Neuroblastome des Kindealters sind zu trennen von den gutartigen Ganglioneuromen, die in jedem Lebensalter, aber vorwiegend bei Erwachsenen, vorkommen, wenn auch andererseits alle Übergänge zwischen den beiden Gewächsarten bestehen.

Da im vorliegenden Fall die jugendlichsten Zellformen mit den geringsten Anfängen von Zwischensubstanz neben allen Stadien der Ausdifferenzierung zu Nervenfasern und vereinzelten Ganglienzellen zu sehen sind, außerdem der Nachweis der Nervenfasern mittels der *Bielschowsky*-schen Methode gelang, was bisher, abgesehen von dem *Herxheimerschen* Fall, nur bei ausgereifteren Gewächsen beschrieben worden ist, dürfte die Veröffentlichung beachtenswert sein.

Literaturverzeichnis.

- Aisenstein*, Inaug.-Diss. Zürich 1905. — *Alezais et Imbert*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **42** Nr. 48. 1907. — *Alezais et Peyron*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **42**, Nr. 11. 1907. — *Amberg*, Arch. of pediatr. **21**. 1904. — *Barnewitz*, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **26**. 1922. — *Beneke*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **30**. 1901. — *Berblinger*, Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 28. — *Braun*, Arch. f. klin. Chir. **86**. 1908. — *Brossok*, Bruns' Beitr. z. klin. Chir. **74**. 1911. — *Bruck*, Jahrb. f. Kinderheilk. **62**. 1905. — *Busse und Kredel*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **151**. 1898. — *Cohn*, Arch. f. mikroskop. Anat. **62** u. **70**. — *Dalton*, Transact. of the pathol. soc. **36**. 1885. — *Dam, van*, Inaug.-Diss. Amsterdam 1924. — *Esser*, Inaug.-Diss. Köln 1925. — *Falk*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **40**. 1907. — *Fischer*, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 42. — *Fischer, R. F. v.*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **28**. 1922. — *Geller*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **14**. 1913. — *Haberfeld und Hecht*, Wien. med. Wochenschr. 1909, Nr. 10. — *Heaton*, Transact. of the pathol. soc. **49**. 1898. — *Hedrich*, Inaug.-Diss. Frankfurt 1920. — *Herweg*, Inaug.-Diss. München 1917. — *Herxheimer*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **57**. 1914. — *Hook*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **7**, H. 1. 1911. — *Jaffé*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **65**. 1919. — *Kohler*, Inaug.-Diss. Heidelberg 1914. — *Kredel und Beneke*, Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **67**. 1902. — *Kretz*, Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse. 8. 1902. — *Küster*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **180**. 1905. — *Landau*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **11**. 1912. — *Lapointe und Lecène*, Arch. de méd. exp. **19**. 1907. — *Lauche*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 39. — *Marchand*, Festschrift f. Virchow. Internat. Beitr. **1**. 1891. — *Martius*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **12**. 1913. — *Miller*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **191**. 1908. — *Oberndorfer*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **41**. 1907. — *Oelsner*, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 48. — *Ohse*, Bruns' Beitr. z. klin. Chir. 1906. — *Orr*, Edinburgh med. journ. Sept. 1900. — *Parker*, Transact. of the pathol. soc. **31**. 1880. — *Pepper*, Amerie. journ. of the med. sciences **121**. 1901. — *Peters*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **13**. 1913. — *Pick und Bielschowsky*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **6**, H. 4. 1911. — *Pick*, Berlin. klin. Wochenschr. 1912, H. 1 u. 2. — *Pitt*, Transact. of the pathol. soc. **49**. 1898. — *Poll*, Hertwigs Handbuch d. Entwicklungslehre **3**. Tl. 1. Jena 1905. — *Rapp*, Bruns' Beitr. z. klin. Chir. **87**. 1913. — *Richards*, Guy's hosp. reports **59**. 1905. — *Robertson*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **220**. 1915. — *Ruyter, de*, Arch. f. klin. Chir. **40**. 1890. — *Schilder*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **3**. 1909. — *Shukowsky*, Jahrb. f. Kinderheilk. **69**. 1909. — *Sopetoff*, Arb. d. Petersburger Kinderärzte-Ges. 1. Sitzg. 1896. — *Tileston und Wolbach*, Amerie. journ. of med. science **135**. 1908. — *Wegelin*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **46**. 1909. — *Wiesel*, Anat. Hefte 1902, H. 63 (**19**, H. 3). — *Wiesel*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **180**. 1905. — *Wilke*, Jahrb. f. Kinderheilk. **70**. 1909. — *Wright*, Journ. of exp. med. **12**, Nr. 4. 1910.