

Bd. 13, S. 2. — 5. Posner, Beitr. zur klin. Mikroskopie u. Mikrophotographie. Berl. klin. Wschr. 1909, Bd. 6. — 6. Derselbe, Die Bedeutung der Lipoider in der Urologie. Verh. d. D. Ges. für Urologie. zu Wien 1911. — 7. Derselbe, Bemerkungen über Prostatasekrete. Z. f. Urologie Bd. 5, H. 3. — 8. H. Posner, Prostatalipoider und Prostatakonkretionen. Z. f. Urologie. Bd. 5. S. 1.

VI.

Zur Kenntnis der malignen Neuroblastome des N. sympathicus.

(Aus dem Pathologischen Institut in Straßburg i. E.)

Von

Dr. N. Anitschkow, St. Petersburg.

(Hierzu 7 Textfiguren.)

In den letzten Jahren ist es gelungen, eine neue Gruppe von malignen Neubildungen festzustellen, die sich durch blastomatöses Wachstum der Zellelemente der embryonalen Keime des Sympathikus (sympathische Neuroblasten) entwickeln und sich durch folgende Hauptmerkmale charakterisieren: durch Entwicklung in früher Kindheit, durch typische Lokalisation, durch typischen mikroskopischen Aufbau aus lymphozytoiden Elementen mit spärlichem Protoplasma, welche inmitten einer feinfaserigen interstitiellen Substanz liegen.

In der Mehrzahl der bis jetzt beschriebenen Fälle von Neubildungen der in Rede stehenden Gruppe (von den alten als Sarkom gedeuteten Fällen abgesehen) handelte es sich um Geschwulstbildung in der Marksubstanz der Nebennieren, und nur in 4 Fällen entwickelten sich die Geschwülste nicht im Zusammenhang mit der Gl. suprarenalis, und zwar in einem Falle in der Perinealgegend augenscheinlich in Verbindung mit der Gl. coccygea (Fall von Alezais und Imbert¹), in einem Falle in den Wandungen des Uterus (Fall von Pick⁹) und schließlich in 2 Fällen (Fall von Schilder¹⁰, 1 Fall von Landau⁷) im Zusammenhang mit den Grenzsträngen des Bauchsympathikus.

Zu diesen letzteren beiden in der Literatur bekannten Fällen kann ich einen weiteren Fall hinzufügen, der mir von Herrn Prof. Dr. H. Chiari behufs Untersuchung überlassen wurde. Wie aus der nachstehenden Beschreibung hervorgeht, unterscheidet sich dieser Fall einigermaßen von den bis jetzt beschriebenen Neuroblastomen des Sympathikus, und zwar durch manche Eigentümlichkeiten sowohl des makro- als auch des mikroskopischen Baues.

Aus dem klinischen Verlauf: L. M., 4 Monate altes Kind weiblichen Geschlechts vollkommen normal und von durchaus gesunden Eltern geboren. Vor 4 Wochen bemerkten die Eltern bei dem Kinde allmähliche Zunahme des Bauchumfanges. Am 21. November wurde die Laparotomie ausgeführt und hierbei eine umfangreiche retroperitoneale Geschwulst festgestellt, die partiell reseziert wurde. Unmittelbar nach der Operation erfolgte der Exitus.

Die 24 Stunden nach dem Tode von Herrn Priv.-Doz. Dr. Tilp ausgeführte Sektion (Sektionsprotokoll Nr. 909, 22. November 1912) ergab folgendes:

Der Körper ist 59 cm lang, ziemlich kräftig, gut genährt, ungemein blaß. Spärliche Hypostasen rückwärts. Totenstarre vorhanden. Haar braun. Pupillen mittelweit, gleich. Abdomen gespannt. In seiner Mittellinie eine 10 cm lange, durch Katgutnähte geschlossene Laparotomiewunde, aus welcher ein blutiger Gazestreifen herausführt. Der Kopf und Hals wurden nicht seziiert.

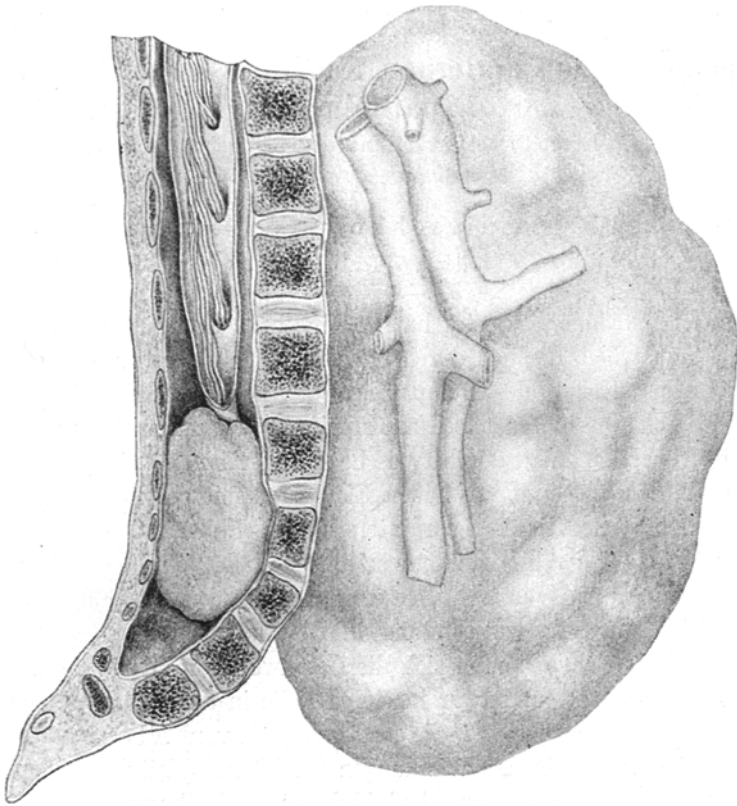


Fig. 1. Median-sagittaler Schnitt durch die Wirbelsäule mit daran- und darinliegender Geschwulstmasse. N. Gr.

Lungen sehr blaß, überall lufthaltig. Herz blaß. In den Höhlen spärliches, flüssiges Blut. Ösophagus und Trachea ohne Besonderheiten.

In der freien Bauchhöhle kein abnormer Inhalt. Die Därme sind beiseite gedrängt durch einen retroperitoneal vor der Lendenwirbelsäule gelegenen Tumor, der das Mesocolon descendens und sigmoideum entfaltet hat, etwa Mannsfaustgröße besitzt, und über welchem das Peritoneum gespalten ist. Die Ränder des gespaltenen Peritoneums sind an die vordere Bauchwand angenäht, das Wundbett nach außen durch einen Gazedocht drainiert. Ein Teil des Tumors ist operativ entfernt, der größte Teil jedoch noch vorhanden, im Wundbett als eine weiche, zerwühlte, stark durchblutete Masse sichtbar.

Die Nieren und Nebennieren sind nach oben außen abgedrängt, mit der Geschwulst nicht zusammenhängend. Der rechte Ureter sowie das Becken der rechten Niere sind mäßig dilatiert. Leber blaß. Milz blaß. Genitale normal. Harnblase blaß. Magendarmkanal ohne Besonderheiten. Pankreas ungemein anämisch.

Nach Herausnahme der *Viscera abdominalia* präsentiert sich die Geschwulst als eine breitbasig der Lendenwirbelsäule aufsitzende, nach links bis auf den Darmbeinteller, nach abwärts bis in die Kreuzbeinwölbung und die linke Beckenbucht, nach rechts bis zur Symphysis sacroiliaca reichende Aftermasse. Nachdem der Lendenteil der Wirbelsäule im Zusammenhang mit dem Kreuzbein herausgenommen war, wird ein medianer sagittaler Durchschnitt angelegt. Auf demselben zeigt sich, daß die Aftermasse auch im Wirbelkanal sich findet, und zwar extradural der *Cauda equina* als weiche, grau-rötliche Masse von etwa 8 ccm Größe aufsitzt und anscheinend auch den 5. Lendenwirbel durchbrochen hat und mit der retroperitoneal gelegenen Hauptmasse der Geschwulst kontinuierlich zusammenhängt.

Bei sorgfältiger Auspräparierung der Geschwulst, welche samt dem anliegenden Lumbalteile der Wirbelsäule und dem Kreuzbein in Kaiserling'scher Flüssigkeit fixiert worden war, gelang es, folgende anatomische Verhältnisse festzustellen: Vor den Körpern der Lumbal- und Sakralwirbel liegend und von allen Seiten von den benachbarten Teilen durch eine feine fibröse Kapsel gut abgegrenzt, drängt die Geschwulst die Aorta und die *V. cava inferior* sowie auch die beiden *AA. und VV. iliacae communes* nach vorn und etwas nach rechts, die Nervenstämmen des *Plexus lumbosacralis* nach hinten. Die Äste der *A. iliaca communis d. et sin.* verlaufen teilweise an der vorderen, teilweise, indem sie über den oberen und rechten Rand der Geschwulst hinweggehen, an der hinteren Oberfläche der letzteren. Die nach hinten abgedrängten Nervenstämmen sind stark abgeflacht und stellenweise in ganz flache, bandartige Züge verwandelt. Die vordere und rechte laterale Oberfläche der Körper der Lumbalwirbel zeigen nur lockeren Zusammenhang mit den anliegenden Teilen der Geschwulst. Im Gegensatz hierzu sind die linken lateralen Oberflächen der Wirbelkörper und -bogenwurzeln, namentlich in der Gegend der *Foramina intervertebralia*, mit der Geschwulst so fest verbunden, daß sie von den Geschwulstmassen nicht freipräpariert werden können. Die Knochensubstanz der Körper der Lumbalwirbel, und zwar des 3., 4. und 5., ist hierbei durch die Geschwulstwucherungen usuriert, welche durch die stark erweiterten *Foramina intervertebralia* in den Wirbelkanal eindringen und sich dort ausbreiten. In der Höhle des Wirbelkanals liegen die Geschwulstmassen extradural, wobei sie mit der *Dura mater* nur locker verbunden sind, und breiten sich, nach der Länge der Wirbelsäule gemessen, vom 3. bis zum 5. Lumbalwirbel aus, indem sie den Wirbelkanal fast ganz ausfüllen und die *Cauda equina* nach rechts abdrängen. Die *Zerebrospinalganglien* und -wurzeln sind durch die Geschwulst stark komprimiert und nach hinten abgedrängt. Der rechte *N. sympathicus* liegt außerhalb der Geschwulstmassen, der linke kann bis zum oberen Rand der Geschwulst verfolgt werden. In der Geschwulst selbst gelingt es aber nicht, ihn nachzuweisen.

Aus der vorstehenden Beschreibung geht hervor, daß es sich makroskopisch in unserem Falle um eine Geschwulst handelte, die sich in der Lumbalgegend retroperitoneal entwickelt, die Aorta und die *Vena cava inferior* nach vorn, die Nervenstämmen des *Plexus lumbosacralis* nach hinten abgedrängt und auch innerhalb der Wirbelsäule Wucherungen gebildet hat, wobei diese Wucherungen durch die *Foramina intervertebralia* mit der Hauptmasse der retroperitonealen Geschwulst in unmittelbarem Zusammenhange standen.

Zum Zwecke der mikroskopischen Untersuchung wurden Stückchen aus den verschiedensten Partien der, wie gesagt, nach der Methode von Kaiserling fixierten Geschwulst genommen, und zwar sowohl aus dem Teile derselben, der

retroperitoneal lag, als auch aus demjenigen, der sich innerhalb des Wirbelkanals befand. Außerdem wurden zum Zwecke der Untersuchung auch Stückchen aus demjenigen Teile der Geschwulst genommen, der zu Lebzeiten operativ entfernt und unmittelbar nach der Operation nach der Methode von Kaiserling fixiert worden war. Die Stückchen wurden teils in Zelloidin, teils in Paraffin eingeschlossen. Die Schnitte wurden mit Hämatoxylineosin, nach van Gieson, nach Mallory, mit Eisenhämatoxylin nach M. Heidenhain, mit Weigertschem Fuchsin, Thionin und Giemsa'scher Mischung gefärbt.

Mikroskopisch erwies sich die Geschwulst als vorwiegend aus Zellelementen gebaut, die meistens inmitten einer eigenartigen, bei starker Vergrößerung feinfaserigen interstitiellen Substanz lagen und einzelne Gruppen von verschiedener Form oder Alveolen bildeten, die voneinander durch spärliche bindegewebige Zwischenschichten abgegrenzt waren, welche Blutgefäße aufwiesen.

Schon bei schwacher Vergrößerung gelang es, unter den Bestandteilen der Geschwulst dreierlei



Fig. 2. Größere hochdifferenzierte Neuroblasten

Strukturelemente zu unterscheiden: Zellformen, interstitielle Substanz zwischen denselben und bindegewebiges Stroma. Die Zellelemente der Geschwulst boten bei weitem nicht überall gleiche morphologische Eigentümlichkeiten dar. Meistenteils hatten sie runde oder leicht ovale Kerne, welche größere Chromatinpartikelchen in ziemlich großer Quantität aufwiesen, zwischen denen Kernkörperchen nicht festgestellt werden konnten. Einige der Kerne waren besonders chromatinreich, also hyperchromatisch. Das Protoplasma dieser Zellen ließ sich gar nicht feststellen. Karyokinetische Teilungsfiguren waren in der Geschwulst nur in sehr geringer Quantität zu sehen. In anderen Partien sah man Zellen mit größeren und helleren Kernen, die gleichfalls rund oder oval waren. Einige dieser Kerne zeigten in der Mitte oder nicht ganz in der Mitte bisweilen sehr tiefe Abschnürungen, und überhaupt erschienen sie nicht so regelmäßig konturiert wie die Kerne von geringerer Größe. Die Chromatinpartikelchen waren in diesen Kernen nicht so groß und grob wie in den kleineren Kernen. Die Kernkörperchen, 1 oder 2—3 an der Zahl, waren häufig gut ausgeprägt. Es muß darauf hingewiesen werden, daß zwischen den oben erwähnten kleineren und größeren Zellformen eine ganze Reihe von Übergangsformen mit Leichtigkeit festgestellt werden konnte. Stellenweise gelang es, allerdings sehr selten, noch größere Zellformen mit großem, rundem oder leicht ovalem Kern, der kleine Chromatinkörner sowie ein großes Kernkörperchen enthielt, und mit gut entwickeltem, undeutlich granuliertem Protoplasma zu finden. Diese Zellen

zeigten viele charakteristische Merkmale, die denjenigen der Nervenzellen der sympathischen Ganglien ähnlich waren.

Nicht selten, namentlich unter den größeren Zellformen der Geschwulst konnte man Zellen sehen, die 2—3 oder auch viele Kerne enthielten. Die Kerne dieser Zellen lagen häufig einander sehr nahe, indem sie sich mit ihren lateralen Oberflächen berührten.

In den Zwischenräumen zwischen den Geschwulstzellen befand sich in vielen Partien eine feinfaserige interstitielle Substanz, deren fibrilläre Struktur übrigens außerordentlich undeutlich ausgeprägt war. Nach der Methode von *van Gieson* färbte sich diese Substanz gelb, nach derjenigen von *Mallory* blaß-blau, stellenweise war sie deutlicher ausgeprägt, indem sie ganze Züge aus feinen, einander parallel liegenden Fibrillen bildete.

Überhaupt war die in Rede stehende interstitielle Substanz in verschiedenen Partien der Geschwulst in bei weitem nicht gleichem Maße ausgeprägt. Als allgemeine Regel konnte festgestellt werden, daß sie am reichlichsten denjenigen Stellen entsprechend entwickelt war, wo



Fig. 3. Größere hochdifferenzierte Neuroblasten.

die größeren, mit helleren Kernen versehenen Geschwulstzellen vorhanden waren. Durch die verschiedenen Wechselbeziehungen der interstitiellen Substanz der in Rede stehenden Geschwulst zu den Zellelementen derselben traten auch die verschiedenen strukturellen Eigentümlichkeiten ihrer Bestandteile besonders deutlich zutage. Stellenweise war die interstitielle Substanz zwischen den Geschwulstzellen gleichmäßig verteilt, die auf diese Weise durch dieselbe nur etwas auseinandergedrängt waren. Stellenweise lag die interstitielle Substanz, wie bereits gesagt, in Form von ganzen Zwischenschichten, und dann erschienen die zwischen diesen Zwischenschichten liegenden Zellformen nicht selten in Form von langgezogenen Reihen. Ferner bildete die interstitielle Substanz in anderen Partien umfangreichere Anhäufungen, aber nicht in Form von vielen Zwischenschichten zwischen den Zellen der Geschwulst, sondern an der Peripherie der Geschwulstzellengruppen zwischen diesen und den Stromaschichten.

Es gelang somit für die Verteilung der interstitiellen feinfaserigen Substanz in der Geschwulst drei Typen zu unterscheiden: diffuse Verteilung, Verteilung in Form von Zwischenschichten und peripherische Verteilung dem Verlauf der Stromazüge der Geschwulst entlang. Den vierten und kompliziertesten Typus der Verteilung der interstitiellen faserigen Substanz und der Wechselbeziehung zwischen derselben und den Zellformen der Geschwulst boten schließlich besondere Gebilde dar, die in der Literatur unter der Bezeichnung „Rosetten“ (auch Gliaballen,

Markballen genannt) bekannt sind, und die auch im vorliegenden Falle beobachtet wurden, und zwar stellenweise in außerordentlich reichlichen Mengen.

Diese Gebilde zeigten bei weitem nicht überall die gleichen morphologischen Eigentümlichkeiten. Sehr häufig sah man diejenige Form, die von den Autoren in der unsrigen analogen Geschwülsten gewöhnlich beschrieben wird, und die aus einer mehr oder minder regelmäßigen runden Anhäufung von interstitieller Substanz besteht, die von einem Ring von nebeneinanderstehenden kleinen Geschwulstzellen umgeben ist, welche letztere nach außen zu mit den übrigen Geschwulstzellen konfluieren. Derartige regelmäßige ringförmige Rosetten liegen überall, besonders zwischen den dichteren Anhäufungen von kleineren Geschwulstzellen zerstreut, welche dicht nebeneinander liegen und voneinander nur durch eine geringe Quantität diffus liegender interstitieller fibrillärer Substanz getrennt sind. Das Zentrum einer jeden Rosette ist durch dieselbe fibrilläre Substanz gebildet, deren feinste Fibrillen hier entweder vollkommen unregelmäßig in Form von Filz liegen oder bisweilen eine übrigens ziemlich undeutlich ausgeprägte radiäre Richtung aufweisen. Zwischen diesen Fibrillen sieht man selbst in den am meisten zentralgelegenen Teilen der Rosetten bisweilen vereinzelte Zellen, meistens vom Typus der kleinen Geschwulstzellen. Die Geschwulstzellen, welche die bezeichneten Anhäufungen von fibrillärer Substanz abgrenzen und ringförmig an-

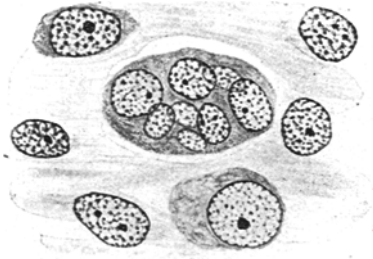


Fig. 4. Größere, z. T. mehrkernige Neuroblasten.

geordnet sind, haben bei weitem nicht immer eine regelmäßige Richtung. Stellenweise sind sie statt ringförmig in Form von vollkommen unregelmäßig konturierten Figuren angeordnet, wobei die fibrilläre Substanz, welche die zentralen Partien dieser Figuren bildet, an der Peripherie derselben an vielen Stellen ohne scharfe Grenze in die fibrilläre Substanz übergeht, die diffus zwischen den Geschwulstzellen liegt. Diese unregelmäßig konturierten Rosetten könnte man als „unregelmäßige“ Rosetten bezeichnen.

Wenn man aber eine ganze Serie von Schnitten einen nach dem anderen betrachtet, gelingt es festzustellen, daß es einen stark ausgeprägten Unterschied zwischen solchen „unregelmäßigen“ Rosetten und regelmäßig konturierten Rosetten nicht gibt. Die regelmäßige Rosette erscheint auf den weiteren Schnitten häufig unregelmäßig, und schließlich gehen ihre Fibrillen nach und nach in die fibrilläre Substanz über, welche diffus zwischen den Geschwulstzellen liegt. Als besondere Abart der Rosetten sah ich, allerdings sehr selten, ferner solche Rosettenformen, in deren Zentrum man eine regelmäßig konturierte runde Öffnung konstatieren konnte. Als Beweis dafür, daß es sich hier nicht um eine bei der Bearbeitung des Präparats künstlich entstandene Öffnung, also nicht um ein Artefakt handelte, mußte die regelmäßige runde Form der Öffnung sowie auch der Umstand angesehen werden, daß es gelang, solche Öffnungen auch auf den Zelloidinpräparaten zu beobachten, wo die Bedingungen, wie sie zur Bildung solcher künstlicher Öffnungen erforderlich sind, fehlen. Die Ränder der in Rede stehenden Öffnungen erscheinen markant, bisweilen sogar gleichsam mit einem eigenen kutikulären Reifen versehen. In einigen Rosetten lag die in Rede stehende Öffnung nicht regelmäßig in der Mitte der Rosette,

sondern irgendwo seitwärts in der Nähe des ringförmigen Reifens aus den Geschwulstzellen, welche die Rosette begrenzen. Die Höhle der Öffnungen war entweder leer oder enthielt eine geringe Quantität von feinkörniger Masse. Im übrigen unterschieden sich die Rosetten, welche die beschriebenen Höhlen enthielten und sich gewöhnlich als regelmäßige Rosetten von runder Form präsentierten, in keiner Weise von den übrigen regelmäßigen Rosetten ohne Höhlen.



Fig. 5. Unregelmäßige, z. T. mit tiefen Einschnürungen versehene Neuroblastenkerne.

Wir haben also unter den sogenannten Rosetten, die wir in der in Rede stehenden Geschwulst angetroffen haben, regelmäßige Rosetten und unregelmäßige und unter den ersteren Rosetten mit und ohne Höhle zu unterscheiden vermocht. Es muß schließlich darauf hingewiesen werden, daß unter den Elementen der in

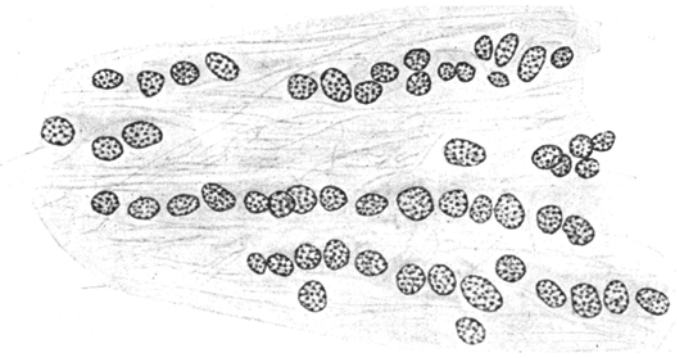


Fig. 6. Neuroblastenreihen im Geschwulstparenchym.

Rede stehenden Geschwulst noch Gebilde beobachtet wurden, die bei oberflächlicher Betrachtung teilweise an echte Rosetten erinnerten, in Wirklichkeit aber mit diesen nichts gemein hatten.

Es waren bisweilen gleichfalls ziemlich regelmäßig abgerundete Gebilde mit hellem Zentrum, die jedoch bedeutendere Dimensionen erreichten als die gewöhnlichen Rosetten. Bei näherer Betrachtung stellte es sich heraus, daß das Zentrum dieser Gebilde nicht aus fibrillärer Substanz, sondern aus Zerfallsmassen der Geschwulstzellen bestand, wobei die Zerfallsmassen bisweilen von der anliegenden Schicht der nicht nekrotisierten Zellen ziemlich scharf abgegrenzt waren. Diese Gebilde, die durch Zerfall der Geschwulstelemente entstanden waren und eine entfernte Ähnlichkeit mit den Rosetten aufwiesen, konnte man auf diese Weise auf Grund der vorgebrachten

Unterscheidungsmerkmale (größere Dimensionen, Vorhandensein von nekrotisierten Zellen) von den wirklichen Rosetten stets leicht unterscheiden.

Es muß überhaupt darauf hingewiesen werden, daß die Prozesse der Nekrotisation der Geschwulstteile sowie auch die Infiltration der Geschwulst mit Blut in vorliegendem Falle an vielen Stellen sehr stark ausgeprägt waren, was überhaupt als charakteristisches Merkmal für die augenblicklich in Rede stehende Geschwulstgruppe gilt (L a n d a u ⁷).

Was nun das im allgemeinen schwach entwickelte bindegewebige S t r o m a der Geschwülste betrifft, so lag dasselbe überall entlang den Gefäßen und bestand aus Bindegewebsfasern und stellenweise aus einer geringen Quantität elastischer Fasern und enthielt seßhafte Bindegewebszellen-Fibroblasten. Außerdem fand man im Stroma auch kleine lymphoide Zellen, während an der Peripherie der nekrotischen Partien der Geschwulst größere phagozytierende Elemente mit stark rarefiziertem, spongiösem Protoplasma vorkamen.

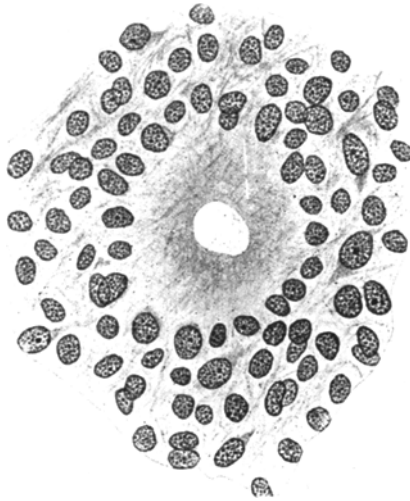


Fig. 7. Rosette mit Höhle.

Die Geschwulst enthielt zahlreiche dünnwandige Gefäße, sowie auch mehrere größere Gefäßstämme mit deutlich ausgeprägter Muskelwand. Viele der Gefäße, selbst diejenigen größeren Kalibers, waren hierbei mit Zellmassen der Geschwulst ausgefüllt.

Auf Grund der vorgebrachten Beschreibung sowohl des makro- als auch des mikroskopischen Bildes des vorliegenden Falles muß man die von uns beobachtete Geschwulst zu derjenigen Gruppe von Neubildungen hinzuzählen, die in den letzten Jahren von den Sarkomen abgesondert und als Gliome (K ü s t e r ⁶, S c h i l d e r ¹⁰) oder in der letzten Zeit als Neuroblastome (L a n d a u ⁷) beschrieben worden sind. Tatsächlich fanden sich in unserem Falle sämtliche Merkmale vor, die für diese Blastomgruppe charakteristisch sind: Entwicklung in früher Kindheit, anatomische Lage, charakteristische mikroskopische Struktur. Jedoch boten sowohl die makroskopische Lage der Geschwulst als auch ihre mikroskopische Struktur einige inter-

essante Eigentümlichkeiten dar, die in den sonst vollkommen analogen Fällen von Schilder¹⁰ und Landau⁷ (1. Fall) nicht wahrgenommen worden sind, und die wir infolgedessen einer besonderen Betrachtung unterziehen wollen. In bezug auf die Besonderheiten der anatomischen Lage der Geschwulst, die allem Anschein nach von den Elementen des Bauchsympathikus ausgegangen ist, müssen zwei Punkte hervorgehoben werden: erstens die Beziehung zur Wirbelsäule und zweitens die Beziehung zu den Blutgefäßen, sowie auch zu den Stämmen des Plexus lumbosacralis. Während in dem Falle von Landau die Aorta durch die Masse der Geschwulst ging, die Vena cava inferior von der Geschwulst nach hinten abgedrängt war, waren in unserem Falle die erwähnten Gefäße nach vorn und rechts abgedrängt. In Berücksichtigung des Umstandes, daß die Aorta in dem Falle von Landau von der Geschwulst umgeben war, nimmt Landau mit vollem Recht an, daß die Geschwulst in seinem Falle, ohne infiltrierendes Wachstum zu besitzen, sich aus den an der Peripherie der Aorta liegenden sympathischen Paraganglien entwickelt haben mußte, um eine solche Beziehung zur Aorta zutage treten lassen zu können. Von derselben Betrachtung ausgehend, muß man annehmen, daß die Geschwulst sich in unserem Falle aus den Elementen des Sympathikus entwickelt hat, die weiter nach hinten liegen, wodurch auch die Entwicklung der Geschwulst hauptsächlich hinter- und lateralwärts von der Aorta und der Vena cava inferior bedingt war.

Diese Annahme stimmt mit den embryologischen Tatsachen vollkommen überein. Aus den Untersuchungen von Held⁵ erfahren wir, daß die Rudimente des N. sympathicus sich ursprünglich in Form von Verdickungen und Exkreszenzen der Zerebrospinalganglien resp. der zerebrospinalen Nervenstämmen entwickeln, also gerade hinter- und seitwärts von der Aorta liegen und nur in unmittelbare Nachbarschaft mit der Aorta erst kommen, wenn sie, allmählich wachsend, sich immer mehr und mehr ventral- und medialwärts ausbreiten. Wahrscheinlich können sich auf dem ganzen Wege dieses Fortwachsens der Keime des N. sympathicus Geschwülste bilden, die aus den Elementen des embryonalen Sympathikus bestehen. Wenn die Entwicklung des Neuroblastoms im Falle von Landau⁷ (Fall 1) aus den vorderen Abschnitten einer solchen embryonalen Anlage des Sympathikus hervorgegangen ist, so müßte sie in unserem Falle aus den hinteren Abschnitten hervorgegangen sein.

Dieser Annahme entsprechen vollkommen die in unserem Falle vorhanden gewesene außerordentlich intime Beziehung der Geschwulst zur Wirbelsäule und die Lage eines Teiles derselben innerhalb des Wirbelkanals.

Ohne irgendwo infiltrierendes Wachstum aufzuweisen und Atrophie des Knochens nur durch Druck erzeugend, hat die Geschwulst nichtsdestoweniger die intervertebralen Öffnungen und einen bedeutenden Teil der Höhle des Wirbelkanals im Lumbalteile desselben in unmittelbarer Nähe der zerebrospinalen Wurzeln eingenommen, also der Stellen, wo der Aufbau der Elemente des N. sympathicus

seinen Ursprung nimmt. Aus diesen Anfangsteilen des Sympathikus, die am meisten nach hinten zu, beispielsweise in der Gegend der intervertebralen Öffnungen gelegen sind, hat auch höchstwahrscheinlich die Entwicklung der Neubildung in unserem Falle ihren Ausgang genommen.

In der Literatur sind meines Wissens Fälle von Entwicklung von Neuroblastomen des Sympathikus nicht nur außerhalb, sondern auch innerhalb des Wirbelkanals bis jetzt nicht beschrieben worden. Die ältere Literatur weist übrigens einen Fall von Breinl³ auf, der mit einem gewissen Grade von Wahrscheinlichkeit aus der Gruppe der Sarkome, denen er zugezählt worden war, ausgesondert und den neuen Ansichten gemäß zu den Neuroblastomen gerechnet werden kann, und zwar zu denjenigen, die auch in die Höhle der Wirbelsäule eindringen. Es handelte sich in dem bezeichneten Falle gleichfalls um eine angeborene Geschwulst, die man bei einer Frucht weiblichen Geschlechts (von 30 cm Länge) gefunden hatte, und die sich teils außerhalb, teils innerhalb des Wirbelkanals befand. Ihrem mikroskopischen Bau nach rechnete der Autor diese Geschwulst zu den Sarkomen und betrachtete als ihren ursprünglichen Entwicklungsort die Dura mater des Lumbalteiles des Rückenmarks. Jedoch schließen sowohl die vom Verfasser gegebene Beschreibung der mikroskopischen Struktur der Geschwulst als auch die direkte Durchsicht der mir von Herrn Prof. H. Chiari überlassenen Präparate nicht die Möglichkeit aus, daß es sich in dem Falle des Autors auch um ein Neuroblastom gehandelt hat. Wenn es auch in seinen Präparaten nicht gelungen ist, die sogenannten Rosetten nachzuweisen, die, nebenbei gesagt, nach Landau für Neuroblastome bei weitem nicht obligatorisch sind, und die fibrilläre Substanz sehr schwach entwickelt war, waren nichtsdestoweniger die übrigen Merkmale des Neuroblastoms in diesem Falle vorhanden: die Zusammensetzung der Geschwulst aus meistens kleinen runden, fast protoplasmalosen Elementen mit chromatinreichen Kernen, stellenweise Bildung von einzelnen Häufchen aus Geschwulstzellen, welches Zeichen von Landau bekanntlich als charakteristisch betrachtet wird, in unserem Falle aber übrigens gefehlt hat, schließlich die charakteristische Lage der Geschwulst und ihr kongenitaler Ursprung — dies alles läßt mit einem bedeutenden Grade von Wahrscheinlichkeit den Fall von Breinl gegenwärtig als unserem Falle analog betrachten, d. h. als Neuroblastom ansehen, welches sich aus Elementen des embryonalen Sympathikus entwickelt und Wucherungen auch innerhalb der Wirbelsäule gezeitigt hatte. Jedoch muß man im Falle von Breinl wegen des Fehlens von gut entwickelter fibrillärer interstitieller Substanz in der Geschwulst, wegen der größeren Einförmigkeit der Zellelemente, des Fehlens von charakteristischer Gruppierung derselben unter Bildung von Rosetten die Geschwulst als auf weniger hoher Stufe der morphologischen Differenzierung stehend ansehen als in unserem Falle.

Indem wir nun zur Betrachtung einiger Besonderheiten des mikroskopischen Bildes des vorliegenden Falles übergehen, möchten wir vor allem auf zwei struk-

turelle Besonderheiten hinweisen, welche sich auf die Zellform der Geschwulst selbst beziehen. Neben den gewöhnlichen lymphozytoiden Zellen, die überhaupt für die augenblicklich in Rede stehende Geschwulstgruppe als charakteristisch gelten, gelang es in unserem Falle, wie übrigens auch anderen Autoren (L a n d a u ⁷), höher differenzierte Elemente mit großen blassen Kernen und deutlich ausgeprägtem Protoplasma nachzuweisen. In unserem Falle präsentierten sich einige dieser hochdifferenzierten Formen als schon sehr weit vom ursprünglichen Typus der kleinen Neuroblastomzellen fortgeschritten und näherten sie sich ganz und gar den Nervenganglienzellen. Die zweite histologische Besonderheit der Neuroblasten, die auch in unserem Falle außerordentlich deutlich zutage tritt, und auf die ich infolgedessen die Aufmerksamkeit lenken möchte, besteht in der Eigenschaft dieser Zellen, polynukleäre Zellen mit eng nebeneinander liegenden Kernen zu bilden. Diese Besonderheit, welche übrigens schon von L a p o i n t e et L e c è n e ⁸ hervorgehoben worden ist, ist augenscheinlich den Neuroblasten des N. sympathicus überhaupt nicht fremd und wiederholt sich beispielsweise auch in den Neuroblasten, welche zur Bildung von reiferen Geschwülsten derselben Art, nämlich von Ganglioneuromen verwendet werden (B e n e k e ²). Die Frage, in welcher Weise die Bildung der soeben hervorgehobenen polynukleären Zellen vor sich geht, führt naturgemäß zu der Frage, in welcher Weise in unserer Geschwulst die Vermehrung dieser Zellen resp. ihrer Kerne sich überhaupt vollzog. Wie bei der Beschreibung des histologischen Baues der Geschwulst bereits erwähnt wurde, waren in derselben karyokinetische Teilungsfiguren nur selten anzutreffen. Neben diesen gelang es ziemlich häufig, Figuren von direkter Abschnürung der Kerne zu sehen; ferner begegnete man häufig Kernen, die unmittelbar nebeneinander lagen und sich mit ihren Oberflächen berührten. Derartige Bilder ließen annehmen, daß neben der karyokinetischen Teilung in unserer Geschwulst auch eine amitotische Vermehrung der Zellelemente stattfand. Ich möchte noch hinzufügen, daß eine Fähigkeit zur amitotischen Vermehrung augenscheinlich gleichfalls den Neuroblasten überhaupt zukommt. Sie wurde beispielsweise von F a l k ⁴ in Neuroblasten wahrgenommen, welche Ganglioneurome des N. sympathicus bildeten.

Indem wir uns nun der Betrachtung des zweiten Bestandteiles unserer Geschwulst, nämlich der interstitiellen fibrillären Substanz zuwenden, die als besonders charakteristisch für Neuroblastome gilt (L a n d a u ⁷), so kann ich in bezug auf die Bedeutung der Natur derselben beispielsweise im Vergleich zu dem, was L a n d a u ⁷ bereits angegeben hat, nichts Neues hinzufügen, da es in unserem Falle nicht gelungen ist, die Färbung auf Neuroglia bzw. auf Neurofibrillen auszuführen. Ich möchte nur noch einmal auf diejenigen vier Typen der Differenzierung der interstitiellen Substanz hinweisen, die in unserem Falle beobachtet wurden, und, sofern nach den Angaben der Literatur geurteilt werden darf, für Geschwülste der augenblicklich in Rede stehenden Gruppe überhaupt charakteristisch sind, und zwar: diffuse Differenzierung zwischen den Zellelementen, Differen-

zierung in Form von ganzen Zügen von fibrillären Fasern, Differenzierung dem Verlauf der Stromaschichten entlang (in der Literatur von Küster⁶ hervorgehoben), und schließlich die besonders typische Differenzierung in Form der sogenannten Rosetten.

Wie aus der Literatur hervorgeht, sind die Natur und die Bedeutung dieser letzteren Gebilde, die auch bei der normalen Entwicklung des Sympathikus angetroffen werden (Wright¹¹), immer noch ziemlich rätselhaft. Die Autoren stimmen jedoch in dieser Frage insofern miteinander überein, als sie morphologisch einen Unterschied zwischen den Rosetten in den Geschwülsten, die aus den Keimen des Sympathikus entstehen, und in den wirklichen Gliomen, wo diese Rosetten aus Neuroepithel aufgebaut sind, machen. Es werden hierbei als Unterscheidungsmerkmale dieser beiden Arten von Rosetten zwei Hauptmomente angegeben: Fehlen in den „sympathischen“ Rosetten von Abgrenzung derselben durch voneinander abgesonderte zylindrische, pallisadenartig angeordnete, neuroepitheliale Zellen und zweitens Fehlen von Höhlen innerhalb der Rosetten selbst. Was das erste Merkmal, nämlich das Fehlen einer regelmäßigen neuroepithelialen Schicht betrifft, so war dasselbe auch in unserem Falle tatsächlich überall vorhanden. Das zweite Merkmal, nämlich das Fehlen einer Höhle, kann auf Grund unserer Beobachtungen keineswegs als durchaus konstant betrachtet werden, da wir neben zahlreichen Rosetten, die bisweilen von vollkommen unregelmäßiger Form waren und keine Höhlen enthielten, mit absoluter Sicherheit, allerdings nur in einzelnen Präparaten, auch solche Rosetten gesehen haben, welche typische Höhlen enthielten.

Daraus kann man den Schluß ziehen, daß in den Neuroblastomen neben den Rosetten, die denjenigen der Gliome vollkommen unähnlich sind, immerhin auch solche Rosetten angetroffen werden, die mit den Gliomrosetten schon eine weit größere Ähnlichkeit aufweisen. Theoretisch kann die Fähigkeit der Neuroblasten des N. sympathicus, selbst typische Rosetten, wie sie in den Gliomen vorkommen, zu bilden, nicht ganz in Abrede gestellt werden, ebenso wie auch ihre Fähigkeit, Gliaelemente zu produzieren, nicht ganz ausgeschlossen werden kann, weil es sowohl für die Neuroblasten des N. sympathicus als auch für diejenigen des Zentralnervensystems ein gemeinsames ursprüngliches Element gibt, nämlich nicht-differenzierte Neurozyten oder neuroepitheliale Zellen.

Hypothetisch kann man annehmen, daß die Geschwulstzellen in unserem Falle, wo die Geschwulst sich augenscheinlich aus den hintersten Abschnitten der Anlage des N. sympathicus, die den Elementen des Zentralnervensystems noch am nächsten sind, entwickelt hatte, noch einige gemeinsame Eigenschaften mit den Neuroblasten zerebrospinalen Ursprungs darbieten, wodurch sie bei der weiteren Differenzierung einige morphologische Eigentümlichkeiten in Erscheinung treten ließen, welche für diese letzteren Elemente charakteristisch sind.

Jedenfalls nimmt in der Reihe der bis jetzt beschriebenen Neuroblastome des *N. sympathicus* unser Fall dank den vorgebrachten histologischen Eigentümlichkeiten, sowie den oben beschriebenen anatomischen Beziehungen gewissermaßen eine Sonderstellung ein, indem er augenscheinlich ein Repräsentant derjenigen Gruppe der in Rede stehenden Geschwülste ist, die wahrscheinlich wegen ihrer Entstehung aus den hinteren Abschnitten der Anlage des *N. sympathicus* sich nicht nur in der Richtung nach vorn in die Bauchhöhle, sondern auch nach hinten in die Höhle der Wirbelsäule hinein entwickeln. Vielleicht kann dieser Unterschied hinsichtlich des Ortes der ursprünglichen Entwicklung teilweise auch für manche der histologischen Eigentümlichkeiten der in Rede stehenden Geschwulstgruppen mit verantwortlich gemacht werden.

L i t e r a t u r.

1. Alezais et Imbert, Tumeur précocécyligienne de nature parasymphatique. C. R. de la Soc. de Biologie Vol. 62, 1907. — 2. Beneke, Zwei Fälle von Ganglioneurom. Ziegler's Beitr. Bd. 30, 1901. — 3. Breinl, Über einen Fall von in die Bauchhöhle hinausgewachsenem Sarkom des Wirbelkanals. Prag. med. Wschr. 28, 1913. — 4. Falk, Untersuchung an einem wahren Ganglioneurom. Ziegler's Beitr. Bd. 40, 1907. — 5. Held, Die Entwicklung des Nervengewebes. Leipzig 1909. — 6. Küster, Über Gliome der Nebennieren. Vich. Arch. Bd. 180, 1905. — 7. Landau, Die malignen Neuroblastome des Sympathicus. Frankf. Ztschr. f. Path. Bd. 11, 1912. — 8. Lapointe et Lecène, Gliome primitif de la capsule surrénale. Arch. de med. exp. et d'anat. path. T. 19, 1907. — 9. Pick, zitiert nach Landau (7). — 10. Schilder, Über das maligne Gliom des sympathischen Nervensystems. Frankf. Ztschr. f. Path. Bd. 3, 1909. — 11. Wright, Neurocytoma or neuroblastoma, a kind of tumor not generally recognized. The Journ. of exp. Med. Vol. 12, 1910.

VII.

Zur Histologie der Vinylaminnephritis.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.)

Von

Dr. O k a aus Tokyo.

(Hierzu Taf. IV.)

Nachdem es zuerst Ehrlich gelungen war, bei Tieren experimentell durch Nierenschädigung allgemeines Ödem zu erzeugen, sind in den letzten Jahren über den gleichen Gegenstand mehrere Arbeiten veröffentlicht worden.

Neben und nach Ehrlich, der sich als Erster des Vinylamins zur Erzeugung von Nierenschädigungen bediente, sind es besonders Friedr. Müller und Heinecke, sowie Schlayer und Takayasu, die nach dieser Richtung hin bahnbrechende Untersuchungen angestellt und veröffentlicht haben.