

## Neurochirurgische Manifestationsformen sympathischer Neuroblastome

G. ORF

Neurochirurgische Universitätsklinik Bonn (Direktor: Prof. Dr. P. Röttgen)

Eingegangen am 15. Dezember 1971

### Neurosurgical Findings in Different Types of Sympathetic Neuroblastomas

*Summary.* A sympathetic neuroblastoma usually develops in infancy and childhood and tends to disclose general and systematic symptoms of the disease, i.e. initial signs of the primary tumor are often concealed by metastatic, secondary symptoms. The tumor is rarely seen in a neurosurgical unit. Four cases of adult patients (14, 20, 23 and 65 years) are described, showing different patterns of neurological findings. The symptoms are caused by structures of the somatical nervous system which lie near the sympathetic trunk.

The clinical findings show an incomplete spinal paraplegic syndrome due to a kyphosis in a dumb-bell tumor, a lesion of the sciatic plexus, a subarachnoid hemorrhage after cerebral paroxysm following a secondary uraemia and a cerebral decomposition in metastatic tumors involving the entire intracranial space. Endocrine activity many occur in some transitional tumor cells (similar to pheochromocytoma, in one case).

The diagnostic and therapeutic problems of the sympathetic neuroblastoma are discussed in relation to our 4 observations.

*Key words:* Sympathetic Neuroblastoma — Metabolism of Catecholamine — Neoplastic Kyphoscoliosis — Dumb-bell Tumor — Subarachnoid Hemorrhage in Uraemia — Intracranial Metastasis of Neuroblastoma.

*Zusammenfassung.* Das *Neuroblastoma sympathicum* (N. s.) manifestiert sich überwiegend im Säuglings- und Kleinkindesalter mit Generalisierung bzw. Systematisierung, wobei oft die Symptome der Metastasen denen der Primärgeschwulst vorausgehen. Im neurochirurgischen Krankengut kommt das N. s. überaus selten vor. 4 eigene Fälle von N. s. jenseits des frühen Kindesalters (14, 20, 23 und 65 Jahre) zeigen verschiedenartige neurologische Krankheitsmerkmale. Diese ergeben sich aus der Topographie des Truncus sympathicus zu benachbarten Strukturen des somatischen Nervensystems sowie der Lagebeziehung von Blastommetastasen. Die klinischen Bilder sind geprägt durch eine inkomplette Querschnittslähmung bedingt durch Sanduhrtumoren und sekundäre Kyphoskoliose, durch Läsion des Plexus ischiadicus, durch Larvierung des Grundleidens infolge einer Subarachnoidalblutung mit cerebralen Paroxysmen bei Urämie und durch Hirnausfallserscheinungen aufgrund metastatischen Befalls des Endocraniums. Je nach Differenzierungsgrad weist ein Teil der Geschwülste inkretorische Aktivität auf. In einem Fall bestehen histologisch Übergangsformen zum Phäochromocytom. Entsprechend den

4 Beobachtungen werden die klinischen, differentialdiagnostischen und therapeutischen Probleme des N. s. diskutiert.

*Schlüsselwörter:* Neuroblastoma sympathicum — Katecholaminmetabolismus — Tumorbedingte Kyphoskoliose — Sanduhrgeschwulst — Subarachnoidalblutung bei Urämie — Intracranielle Neuroblastometastase.

Das Neuroblastoma sympathicum (N. s.) manifestiert sich klinisch nahezu ausschließlich im Säuglings- und Kleinkindesalter mit einem Maximum in den ersten beiden Lebensjahren (Schmid, 1970; Willich u. Buschmann, 1964; Mikulowski, 1962; Bachmann, 1962, 1955). Bei Erwachsenen wurde diese Erkrankung überaus selten beobachtet (Schmid, 1970; Bronson, 1952). Die Lokalisation des N. s. ist mit 87% am häufigsten abdominal und vorwiegend retroperitoneal im Bereich der Nebennieren. Zu 13% ist der zervikale und thorakale Sympathicus, vor allem im cranio-dorsalen Mediastinum ergriffen (Bachmann, 1962; Grob, 1967).

Unter dem Begriff Neuroblastoma sympathicum sei die chromophobe Geschwulstreihe des Sympathicusgewebes mit ihren verschiedenen Differenzierungsgraden und Misch- bzw. Übergangsformen zusammengefaßt, einschließlich des ausreifenden Ganglioneuroms.

Nach Dietrich (1952/53), Wyatt u. Farber (1941), Herxheimer (1914) und Landau (1912) werden lediglich die unreifen Sympathicusgeschwülste, das Sympathogoniom und das Sympathoblastom, als N. s. bezeichnet. Da die einzelnen Tumortypen des Sympathicus sich in bezug ihrer Gewebsdifferenzierung in Korrelation zu bestimmten Stadien der physiologischen Histiogenese bringen lassen, entspricht das Ganglioneurom dem Endzustand dieses Reifungsvorganges. Die pathologisch-anatomische Tatsache jedoch, daß auch Ganglioneurome neben ausgereiften ebenso unreife Zellkomplexe enthalten können und metastatische Formen gelegentlich beobachtet wurden (Kundert, 1971; Willis, 1967; Russell u. Rubinstein, 1956; Berner, 1922; Miller, 1908, Kredel u. Beneke, 1902), läßt ihren Zusammenhang mit den unreifen Geschwulsttypen und ihre Entstehung aus diesen erkennen. Das höher differenzierte Ganglioneurom aus der Reihe der chromophoben Sympathicusgewächse herauszustellen, erscheint deshalb nur bezüglich seiner biologischen Wertigkeit gerechtfertigt. Wenn man die undifferenzierten Blastome allgemein als bösartig beurteilen muß, so weisen sie dennoch unter sämtlichen malignen Geschwülsten die größte Rate an Spontanheilung und Ausreifung zu jenem Ganglioneurom auf, die nach Everson (1964) zwischen 1 und 21%, nach Koop (1968) bei 16%, nach Bill (1968) über 30% sowie nach Greenfield u. Shelley (1965) unter Berücksichtigung der Ganglioneurome um 50% liegt. Andererseits bleibt beim Ganglioneurom durch Anteile unreifer Zellelemente im Tumorkern eine Tendenz zu maligner Entartung nicht ausgeschlossen. Mithin handelt es sich weniger um einzelne unterschiedliche Geschwülste, sondern vielmehr um einen Tumor mit vielförmigen histiogenetischen Entwicklungsstufen und immerhin prospektiver Potenz. Dagegen ist eine Abgrenzung zum chromaffinen Neoplasma des Sympathicus, dem Phäochromocytom, betreffs des klinisch andersartigen Krankheitsbildes notwendig, obwohl mitunter histologisch Übergangsformen vorkommen.

Die besondere Altersdisposition, Lokalisation sowie die uncharakteristischen Frühsymptome erklären, warum man diesem Leiden in neurochirurgischen Kliniken kaum begegnet. Während im pädiatrischen Krankengut das N. s. einen Anteil von 30–40% allein an den Retroperitonealgeschwülsten hat (Holschneider, Hoffmann

u. Hecker, 1971; Hastings, Pollock u. Snyder, 1961; Bachmann, 1957) und die Beteiligung des N. s. an den spinalen Geschwülsten des Kindesalters zwar  $\frac{1}{10}$  beträgt (Gerlach, Jensen, Koos u. Kraus, 1967), macht es einschließlich des Erwachsenenalters eine Häufigkeit z. B. in der Neurochirurg. Univ. Klinik Zürich von nur 3 Fällen während 3 Dezenien (Schmid, 1970) und in der hiesigen Klinik von 4 Fällen in 15 Jahren aus. In dem kindlichen Gesamtmaterial 573 intrakranieller Geschwülste der Neurochirurg. Univ. Klinik Wien war lediglich 1 Absiedlung extracerebral im Bereich der Schädelbasis (Jellinger u. Seitelberger, 1970) zu beobachten.

In der vorliegenden Arbeit soll anhand von 4 Fällen mit unterschiedlicher Symptomatik der neurochirurgische Formenkreis des N. s. und seine klinischen, diagnostischen sowie therapeutischen Aspekte besprochen werden.

### Kasuistik

*Fall 1.* 14-jähriges Mädchen (Krb. Nr. 949/70), bei dem vor 5 Jahren eine Fehllagerung der Wirbelsäule auffällig wurde. Die orthopädische Untersuchung ergab eine idiopathische rechtskonvexe Kyphoskoliose mit dem Scheitel der Primärkrümmung am thorako-lumbalen Übergang. Die Progredienz der Deformität machte seit dem 12. Lebensjahr eine jährliche Klinikbehandlung während 5 Monaten erforderlich. 3 Wochen vor der hiesigen Klinikaufnahme im Oktober 1970 traten beim Versuch einer passiven Umkrümmung der Wirbelsäule in einer Gips-liegeschale zunächst ein- und dann beidseitige Kribbelparästhesien im Unterschenkel auf, zu denen wenige Tage später eine inkomplette Paraparese und Hypästhesie der Unterextremitäten hinzukamen. Im Bereich der Hauptkrümmung war die Wirbelsäule klopfempfindlich. Ein ausgeprägter Rippenbuckel zeigte sich an der rechten unteren Thoraxapertur. Röntgenologisch befand sich der Skoliosenscheitel in Höhe BWK 12/LWK 1. Die Tomographie ließ eine Keilform des 1. LWK und vorwiegend glatt begrenzte, runde Knochendefekte mit sklerosiertem Randsaum im Bereich der hinteren Wirbelpartien das Foramen intervertebrale D11/12 und insbesondere D12/L1 rechts betreffend erkennen (Abb. 1). Die rechtsseitigen Gelenk- und Querfortsätze der Wirbelkörper D11 bis L1 kamen nicht zur Darstellung. Genau am Skoliosenscheitel bei D12 konnte die cisternale Pantopaque-Myelographie einen totalen Kontrastmittelstop feststellen. Auch die lumbale intrathekale Luftinstillation führte zu keinem anderen Ergebnis. Queckenstedt's Probe negativ. Sperrliquor mit 360 mg-% Eiweißgehalt bei  $\frac{2}{3}$  Lymphocyten.

Die glatt begrenzten Knochenarrosionen mit Erweiterung der Foramina intervertebralia gaben Anhalt für einen expansiv wachsenden Tumor, und die Art der Kontrastmittelbegrenzung sprach nicht für eine durch die Torsionsskoliose bedingte Kompression des Rückenmarks.

Bei der am 20. 10. 1970 vorgenommenen Operation fand sich in Höhe des 12. BWK und 1. LWK eine knotige, walnußgroße, grau-rötliche Geschwulst, die extradural in einer Knochenexkavation gelegen war und sich rechtsseitig in den Vertebralkanal vorwölbte. Das Blastom hatte ein derbes Kapsel- und ein schwammiges, dunkelbraun-marmoriertes Markgewebe. Auf der Außenfläche der Dura mater spinalis breitete sich eine weiß-gelbliche tumoröse Schwielenbildung aus. Die Geschwulst konnte in toto exstirpiert werden. Die Statik der Kyphoskoliose wurde durch eine an der Konkavseite paraspinös fixierte Knochenschiene unterstützt.

Histologisch handelte es sich bei dem Tumor um ein N. s. mit teils unreifen, teils ausgereiften Zellformationen und Gewebseinsprengungen nach dem Bild eines Phäochromocytoms (Inst. f. Neuropath. Univ. Bonn, L. Nr. 531/70). Die postoperative Kontrolluntersuchung der Patientin in Hinblick auf eine paravertebrale

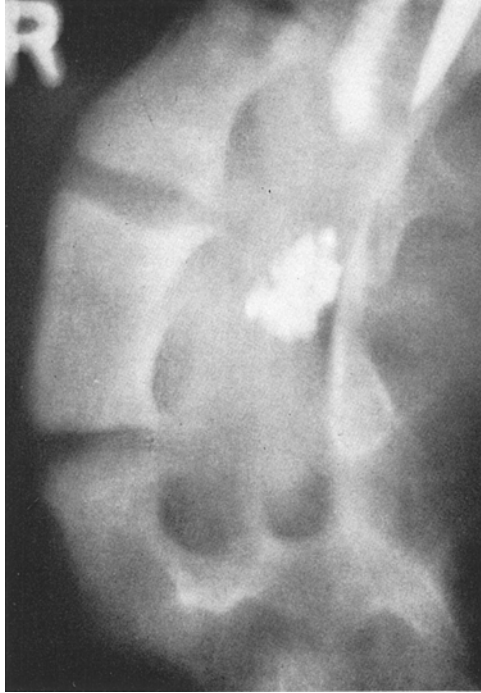


Abb. 1. Fall 1. Intraspinales Neuroblastoma sympathicum mit dorsaler Exkavation der Wirbelkörper D 12/L1/2. Myelographiekontrast in Scheitelhöhe einer Torsions-skoliose. Tomogramm

hormonaktive Restgeschwulst erbrachte im Urin im Durchschnitt auf das 3fache der Norm erhöhte Ausscheidungswerte der 3-Methoxy-4-Hydroxy-Mandelsäure (Methode nach Pisano) (11,7–18,7 mg/24 Std VMS). Hingegen lagen die 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylelessigsäure (HVS) (semiquantitatives Verfahren nach Gitlow) und die Katecholaminausscheidung im 24 Std-Urin im Normbereich (0,99 µg/24 Std Adrenalin; 7,84 µg/24 Std Noradrenalin) (Methode nach von Euler). Der Glucagon- und Cold-pressure Test verliefen in bezug auf den Blutdruck desgleichen negativ. Während der Glucagon-Testperiode trat eine zusätzliche Steigerung der pharmakologisch inaktiven Katecholaminmetaboliten nicht auf.

Röntgenologisch konnte ein Resttumor im dorsalen rechten unteren Thoraxabschnitt bestätigt werden, bei dem es sich nach der chemischen Harnanalyse sowie den pharmakologischen Tests ausschließlich um ein Sympathikoblastom ohne Phäochromocytomanteil handeln mußte.

Die am 3. 3. 1971 durchgeführte Thorakotomie ergab eine fast kindskopfgroße Geschwulst des rechten sympathischen Grenzstranges, welche an der unteren Brustwirbelsäule mit Zapfenbildungen in die Foramina intervertebralia D9/10/11/12 eingebrochen war. 1 Jahr nach diesem 2. operativen Eingriff hat sich die Gehfähigkeit der Patientin nahezu normalisiert, die Kyphoskoliose stabilisiert und ein Rezidiv nicht nachweisen lassen. Gesteigerte Werte der 3-Methoxy-4-Hydroxy-Mandelsäure (VMS) wurden im Harn nicht mehr registriert.

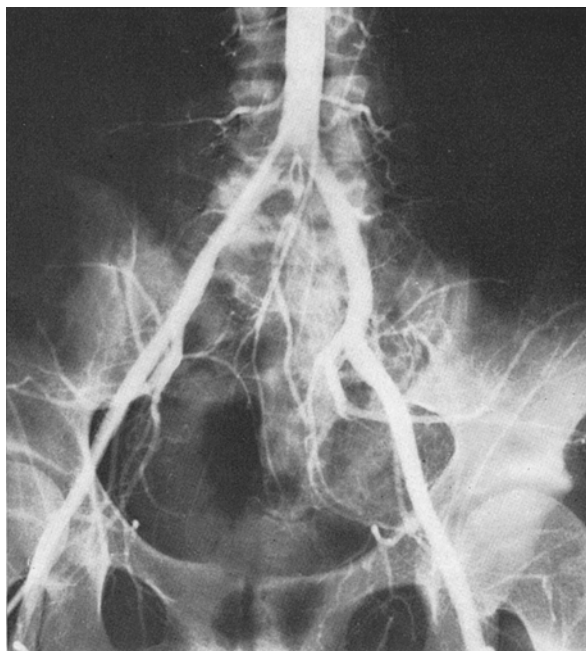


Abb. 2. Fall 2. Abdominales Aortogramm eines Neuroblastoma sympathicum in der linken Beckenhöhle. Verlagerung der visceralen Äste der untersten Bauch- und A. iliaca sin. zur Gegenseite

Fall 2. 23-jährige Patientin (Krbf. Nr. 1081/66), bei der 1957 eine Tonsillektomie und 1958 eine Appendektomie durchgeführt worden war. 1959 erfolgte wegen eines intraabdominal belassenen Tumpfers und 1960 wegen einer „Nervenläsion“ eine Relaparotomie. Vor 3 Jahren bestand eine heftige Lumbalgie mit beidseitigem Ischiassyndrom. Oktoberbeginn 1966 trat nach einer Thrombophlebitis an der li. Unterextremität und im Kleinbecken ein gleichseitiges ischialgiformes Krankheitsbild mit zunehmender Peroneusparesis auf. Husten, Niesen und Pressen bewirkten eine Intensivierung der Schmerzzustände. Während anfangs ein Harndrang vorlag, zeigten sich später eine Harnverhaltung und Obstipation. In letzter Zeit kam es zu einem Gewichtsverlust von 10–15 kg. Menarche mit 18 Jahren, seit 3 Monaten Amenorrhoe. Bei der klinischen Aufnahmeuntersuchung am 31. 10. 1966 ergab sich folgender Befund: Steifheit und Klopfschmerzhaftigkeit der unteren LWS, Lasègue-Zeichen li. bei 60° positiv, ASR li. erloschen, PSR li. abgeschwächt, Hypästhesie li. im Dermatome L5 und S1, komplette Fußheber- und -senkerparese li., mäßige Schwellung des li. Oberschenkels bei Zustand nach Beckenvenenthrombose. Blutdruck schwankend zwischen 135/80 und 150/90 mm Hg, BSG 17/39 mm n. W., Urinstatus unauffällig, mäßige normochrome Anämie, Tachycardie, Rest-N 24,4 mg-%. Auf den Nativröntgenogrammen war die Lordose der LWS etwas abgeflacht, der letzte Intervertebralspalt erniedrigt und der Bogen des 5. LWK unvollständig geschlossen. Im lumbalen Liquor entsprachen Eiweißgehalt und Zellzahl der Norm. Aufgrund des klinischen Befundes und des Myelographieergebnisses

wurden die unteren Lendenbandscheiben operativ freigelegt. Sie zeigten sich prolabierte und wurden excidiert. Durch die Operation konnte eine Besserung des Krankheitszustandes jedoch nicht erreicht werden. 1 Woche postoperationem entwickelte sich insbesondere proximal ein Ödem der li. Unterextremität mit Ektasie der V. circumflexa ilium superficialis und der Vv. epigastricae superficiales. Die gynäkologische Untersuchung stellte nunmehr einen faustgroßen Tumor im li. Kleinbecken mit derber Konsistenz fest, wobei der Uterus gegen das Blastom verschieblich war. Bei der Röntgenkontrastdarstellung des Colons ergab sich eine deutliche linksseitige Impression des Rectums ohne Infiltration der Darmwand. Die Beckenvenographie wies einen Verschuß der V. iliaca communis beidseits, des distalen Abschnitts der V. cava caudalis und einen ausgeprägten Kollateralkreislauf über den Plexus vertebralis internus et externus mit Kommunikatio zur re. V. lumbalis ascendens und den vorderen Bauchwandvenen nach. Durch die abdominale Aortographie wurde eine keulenförmige, inhomogen angefärbte Geschwulst mit Lokalisation im Retroperitoneum des kleinen und großen Beckens linksseitig bestätigt (Abb. 2). Die Ausscheidungspyelographie gab eine erhebliche Kompression und Verlagerung der Vesica urinaria sowie des linksseitigen distalen Ureters über die Mittellinie nach re. zu erkennen. Bei der am 8. 12. 1966 vorgenommenen medianen Unterbauchlaparotomie kam ein inoperabler retroperitonealer, der Wirbelsäule fest aufliegender, grauweißer und derber Tumor, der links vom kleinen Becken nach re. bis zum Nierenstiel ascendierte, zur Beobachtung. Histologisch handelte es sich bei der excidierten Geschwulstgewebsprobe um ein N. s. (Path. Inst. Univ. Bonn, Nr. A 15272/66). Die unmittelbar nachfolgende Gammatrontherapie während 4 Wochen mit einer Gesamt-OD von 5300 r erreichte keine Begünstigung der Prognose, und die Pat. verstarb am 12. 2. 1967.

*Fall 3.* Bei dem 65jährigen Mann (Krb. Nr. 387/55) ist aus der Anamnese ein im 1. Weltkrieg erlittener Lungensteckschuß bekannt und eine einige Jahre später durchgemachte pulmonale Tuberkulose. 1944 erfolgte eine Gallenblasenoperation, bei der eine Geschwulst entfernt worden sein soll. Vor 2 Jahren bestand eine Venenthrombose an beiden Unterextremitäten, die in die Beckenregion ascendierte war. Im Mai 1954 traten heftige Rückenschmerzen und im Mai 1955 eine Gewichtsreduktion von 7 kg auf. Vor 3 Wochen kam es 2 mal zu einer paroxysmalen Bewußtseinstörung mit spontanem Urinabgang, und seither lag ein soporöser Zustand vor.

Bei der klinischen Untersuchung (14. 10. 1955) bot der Pat. eine Kachexie, Reaktion auf Schmerzreize und laute Ansprache, motorische Unruhe, Nackensteifigkeit mit positivem Kernig'- und Lasague'-Zeichen, Ptosis li., unbeeinträchtigte Motilität, Steigerung der Eigenreflexe ohne Pyramidenbahnphänomen, schwere diffuse Allgemeinstörung im EEG und deutliche perkussorische Dämpfung über dem re. Lungenoberfeld mit auskultatorisch abgeschwächtem Atemgeräusch. Im li. Mittelbauch war eine überfaustgroße, harte Tumoresistenz palpabel, und es lag ein Caput medusae vor. Blutdruck 105/70 mm Hg. BSG 13/32 mm n. W., Hb 72%, Ery 3,6 Mill./mm<sup>3</sup>, Leuko 7600/mm<sup>3</sup>. Urinsediment: Vereinzelt Leukocyten, Erythrocyten, Epithelien, granulierte Zylinder. Rest-N 148 mg-%. Lumbaler Liquor: Aussehen klar, Gesamteiweiß 60 mg-%,  $\frac{2}{3}$  Lymphocyten, WAR  $\varnothing$ .

Auf Nativröntgenogrammen kam im Bereich der LWS li. paravertebral ein sich cranio-caudal und in Nachbarschaft des 3. LWK sich stärker ausbreitender, weichteildichter Tumorschatten mit teils krümeligen, teils konfluierenden kleinfleckigen Kalkherden und lateralwärts bogiger Begrenzung zur Darstellung (Abb. 3). Evidente osteolytische Prozesse waren an der Wirbelsäule und ebenso am Schädel nicht auszumachen. Die Pneumoencephalographie lieferte für eine intracranielle Raumforderung keinen Anhalt. Die Thoraxübersichtsaufnahme ergab im re. Lungenober-

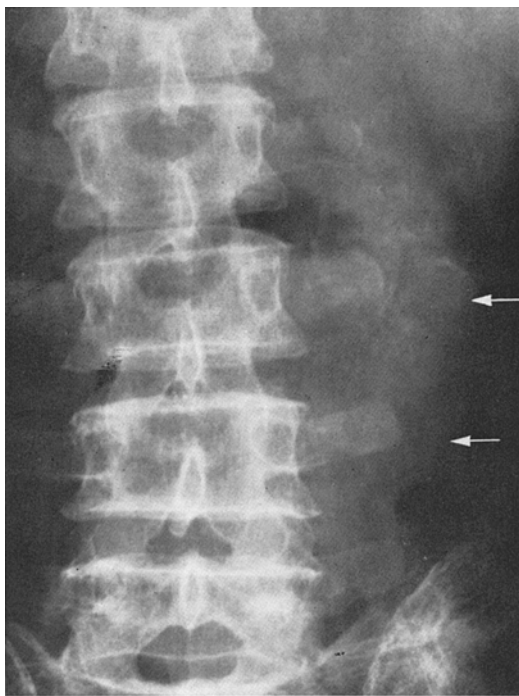


Abb.3. Fall 3. Überwiegend links paravertebral der LWS ausgedehntes Neuroblastom mit fleckförmigen Kalkherden im Tumorschatten. Nativröntgenogramm

feld eine alte tuberkulöse Schwielenbildung, mehrere verkalkte Tuberkulome sowie eine noch bestehende walnußgroße Caverne.

Die Obduktion des 4 Tage nach Klinikaufnahme verstorbenen Patienten erbrachte die Diagnose eines ausgedehnten, retroperitoneal und vorwiegend li. paravertebral vom lumbalen Truncus sympathicus ausgehenden N. s. mit Infiltration in alle Lendenwirbelkörper und Zerstörung hauptsächlich des 3. LWK, Umscheidung der Aorta abdominalis, der beiden Ureteren sowie Durchsetzung des M. psoas beidseits und der V. cava caudalis mit Verschuß proximal ihrer Aufteilungsstelle. Außer dem bestätigten tuberkulösen Lungenbefund und einer Bronchopneumonie lagen eine Coronarsklerose sowie eine Arterio-Arteriolsklerose der Nieren vor (Path. Inst. Univ. Bonn, S. Nr. 525/55, L. Nr. 592/55). Das Zentralnervensystem zeigte über dem li. Stirnhirn, vor allem im medialen Anteil Reste einer Subarachnoidalblutung ohne Nachweis einer intracraniellen Gefäßmißbildung. Der Lobus frontalis cerebri war beidseits atrophisch und das Ventrikelsystem symmetrisch erweitert. Am untersten Rückenmarksabschnitt erwiesen sich die Nervenwurzeln durch eingewachsenes markiges N. s.-gewebe erheblich verdickt (Inst. f. Neuropath. Univ. Bonn, S. Nr. 173/55).

*Fall 4.* Ein 20-jähriger Mann (KrbI. Nr. 432/62), dessen Krankheitserscheinungen vor 21½ Monaten mit rheumatoiden Schmerzen im re. Bein, heftigen Cephalgien, allgemeinem Schwächegefühl, depressiven Zuständen und Apathie begannen. Später

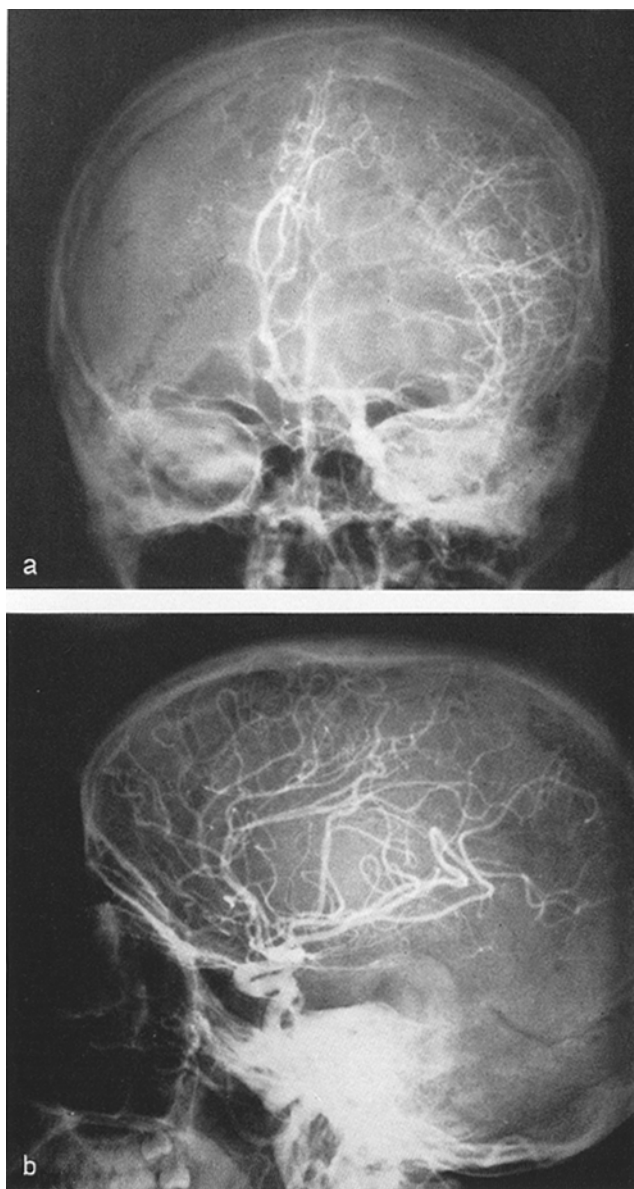


Abb.4a und b. *Fall 4. Linksseitige fronto-präzentrale Hirnmetastase eines Neuroblastoma sympathicum.* Carotisangiogramm. ap (a), seitlich (b)

setzten Übelkeit, Erbrechen, motorische Sprachstörungen und eine rechtsseitige Hemiparese ein. Da zudem eine beidseitige Stauungspapille von 2—3 dptr. bestand, wurde die Diagnose einer li. frontalen intrakraniellen Raumforderung gestellt und der Patient zu uns überwiesen (30. 4. 1962).

Neben dem bestätigten neurologischen Status fanden sich eine wechselnde Klopfempfindlichkeit des Kopfes sowie li. an der dorsalen Stirnregion eine etwa 5 markstückgroße, flache Vorwölbung des sonst normal konfigurierten Schädelknochens. Im EEG lagen schwere linksbetonte Allgemeinveränderungen mit einem massiven Deltafocus fronto-paraecentral vor. Summationsröntgenogramme des Schädels waren ohne sicheren pathologischen Befund. Die linksseitige Carotisangiographie führte zur Darstellung eines im li. präzentralen Hirnabschnitt lokalisierten Tumors mit zarten feinlumigen Gefäßneubildungen und vorzeitiger Venenfüllung in der arteriellen Spät- bzw. arteriovenösen Übergangsphase (Abb. 4). BSG 41/71 mm n. W., Hb 94%, Ery 5,04 Mill./mm<sup>3</sup>, Leuko 10600/mm<sup>3</sup>. Urinstatus normal, Rest-N 35,8 mg-%. Blutdruck zwischen 120/85 und 150/95 mm-Hg. Bei der Operation (4. 5. 1962) konnte ein überfaustgroßes, grau-rötliches, grießig-weiches Blastom exstirpiert werden, das die Dura mater großflächig durchwachsen hat und sich sowohl extra- als auch subdural ausbreitete. Hirnwärts reichte der weitgehend abgegrenzte Tumor bis zur periventriculären Markregion und zeigte hier einen Gefäßnabel. Extradural bestanden feste Verbindungen mit dem Stirnbein, und an umschriebener Stelle war der Knochen tumorös durchsetzt mit einer etwa walnußgroßen Erhabenheit.

Das histologische Bild entsprach dem eines metastasierten N. s. mit massenhaft und fast ausschließlich Pseudorosettenbildungen (Inst. f. Neuropath. Univ. Bonn, L. Nr. 113/62). Differentialdiagnostisch bestanden Schwierigkeiten bei der Abgrenzung gegen ein Ewing-Sarkom.

Während des postoperativen Verlaufs traten Beschwerden von seiten destrukturierender kleiner Knochenprozesse rechtsseitig im Tuber ossis ischii, Caput et Collum femoris und in der Darmbeinschaukel in den Vordergrund. Die osteolytischen Bezirke erwiesen sich progredient und zeichneten sich röntgenologisch durch unscharfe Konturen, Verdünnung der Corticalis sowie einzelne fleckige Verkalkungen in der Umgebung aus. Therapieversuche mit Cytostatica (Trenimon, Endoxan) blieben ergebnislos. Der Patient verstarb nach 5 Monaten. Eine Obduktion hat nicht stattgefunden. Eine Woche ante mortem hatte sich eine linksseitige intermittierende Protrusio bulbi ausgeprägt, die auf ein retrobulbäres, offensichtlich peritumoröses Ödem zurückgeführt wurde.

### Besprechung der Fälle

*Ad 1.* Das Prädispositionsalter der seltenen *Querschnittslähmung bei Kyphoskoliose* liegt nach Lechler (1951) zwischen 12 und 19 Jahren. Den neurologischen Symptomenkomplex, der scheinbar von anderen zur Paraplegie führenden Krankheiten abgrenzbar ist, beschrieb Jaroschy (1923). McKenzie u. Dewar berichteten 1949 über 41 bis dahin in der Literatur mitgeteilte Fälle. Lechler (1951) weist darauf hin, daß andererseits Kyphoskoliose sowie Querschnittslähmung durch eine extradurale Geschwulst verursacht sein können. Im hiesigen Fall stand die Tumorgenese der Wirbelsäulendeformität durch die röntgenologisch nachgewiesenen Exkavationen der Foramina intervertebralia außer Zweifel, wobei

die glatt begrenzten Wirbelkörperarrosionen mit sklerosiertem Randsaum und die lange Krankenanamnese für eine benigne Geschwulstnatur sprachen. Derartige Röntgenbefunde finden sich nach Lombardi u. Morello (1958) grundsätzlich bei jedem langsam wachsenden Prozeß innerhalb des Canalis vertebralis. Von den intraspinalen Tumoren im Kindesalter macht das N. s. etwa 5% aus (Kozlowski u. Michalski, 1962). Als Zwerchsackneoplasma kommt das N. s. zwischen 3,5% (Stout, 1947) und 11% vor (House u. Bahrend, 1953). An den Sanduhrgeschwülsten des Spinalkanals beträgt der Anteil des N. s. etwa 6% (Shephard u. Sutton, 1958; Eden, 1940; Heuer, 1929). Inwieweit es sich hierbei immer um ausgereifte und damit biologisch benigne Geschwülste des Sympathicus handelt, ließ sich nicht sicher ermitteln. Zumindest sind wie im hiesigen Fall Mischformen mit unausgereiften, malignen Blastomformationen bekannt. Bei dem ausschließlich aus embryonalen Sympathicuszellen bestehenden Tumortyp gehen die Symptome der Metastasen denen des Primärgewächses oft voraus. Über das Vorkommen von Wirbelsäulendeformitäten bei sanduhrförmig durch die Zwischenwirbellocher penetriertem N. s. gibt Shephard u. Sutton (1958) kasuistische Mitteilungen. Schon Geschickter u. Copeland (1931) haben den Geschwulsteinbruch in die Wirbelsäule als ein charakteristisches Zeichen dieser Blastomart angesehen. Thoraxasymmetrie und Skoliose sind nach Endrei (1953) sowie Willich u. Buschmann (1964) Spätsymptome des N. s.

Je nach Differenzierungsgrad zeigt ein Teil der Geschwülste *endokrine Aktivität*. Die Tumorträger scheiden dann im Harn vermehrt Metaboliten des Adrenalin- und Noradrenalinstoffwechsels aus (Anders, Frick u. Kindermann, 1970), jedoch lassen sich hieraus Rückschlüsse auf die Dignität des neurogenen Tumors nicht ziehen (Kundert, 1971). Bei der artdiagnostischen Abklärung des Leidens tritt die chemische Harnanalyse gegenüber dem Röntgenbefund eindeutig in den Vordergrund, auch wenn nach Maggi u. Grassi (1962) die Diagnose offenbar mit großer Wahrscheinlichkeit radiologisch möglich ist. Die Bestimmung der 3-Methoxy-4-Hydroxymandelsäure (VMS) und gleichzeitig der 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylelessigsäure (HVS) lieferte immerhin in 95% der Fälle eine biochemische Diagnose (Vorhess, 1966; Bell, 1968). Die Verlaufskontrollen der Abbauprodukte des Katecholaminstoffwechsels im Urin erlauben in gewissem Umfang zudem eine Aussage über eine operative Heilung, subtotale Tumorexstirpation, ein Geschwulstrezidiv oder Metastasierung (Mahnke, 1970; Schippan, 1967; Käser, 1962). Allerdings braucht sich nach Behandlung mit Röntgenstrahlen und Cytostatika die erhöhte Katecholaminmetabolit-Sekretion im Harn nicht zu normalisieren, so daß in diesen Fällen die fortgesetzte biochemische Analyse kein zuverlässiges Kriterium für die Prognose darstellt (Greenfield u. Shelly, 1965; Schweisguth, 1967/68).

Wie beim N. s. ist auch bei dem aus chromaffinen Zellen hervorgehenden Phäochromocytom die Ausscheidung der Abbauprodukte des Noradrenalin und/oder Adrenalin im Urin vermehrt. Das N. s. indessen führt nur selten zu hypertonen Blutdruckerscheinungen (v. Studnitz, Käser u. Sjoerdsma, 1963; Käser, Türlér u. Burri, 1971). Auch im hiesigen Fall war bei der normotensiven Patientin selbst durch den provokativen Glucagon-Test eine über die Norm hinausgehende Harnkonzentration von Adrenalin und Noradrenalin sowie 3-Methoxy-4-Hydroxyphenyl-essigsäure (HVS) nicht vorhanden, was einen hormonaktiven Phäochromocytomanteil der Sympathicusgeschwulst ausschließt. Daß das N. s. lediglich eine erhöhte Ausscheidungsrate allein der Katecholamin-Kataboliten aufweist, beruht auf der gegenüber dem Phäochromocytom andersartigen Stoffwechselstörung (Käser, 1964, 1966; v. Studnitz, 1960; v. Studnitz, Käser u. Sjoerdsma, 1963; Käser, Türlér u. Burri, 1971). Quantitativ soll beim N. s. die 3-Methoxy-4-Hydroxy-Mandelsäure (VMS)-Sekretion sogar noch überwiegen (Käser, 1964). Die 3-Methoxy-4-Hydroxyphenyl-essigsäure (HVS) wies in der hier mitgeteilten Kasuistik dagegen normale Harnwerte auf, und ebenso fand v. Studnitz (1962) nur bei 17 von 25 Fällen mit N. s. eine vermehrte 3-Methoxy-4-Hydroxyphenyl-essigsäure (HVS)-Ausscheidung.

Während die Phäochromocytomzellen größere Mengen von Noradrenalin und Adrenalin zu speichern vermögen, besitzen die Neuroblastomzellen eine ungenügende Speicherfähigkeit für Katecholamine offenbar infolge eines weitgehenden Abbaus durch die gesteigerte Enzymaktivität der Monoaminoxidase und Katechol-O-Methyl-Transferase (Käser, Türlér u. Burri, 1971; Misugi, Misugi u. Newton, 1968; Mahne, 1970). So findet sich elektronenmikroskopisch im Gegensatz zu den Zellen des Phäochromocytoms in den Perikarya der Neuroblastomzellen nur eine geringe Anzahl spezifischer, Katecholamine enthaltender Speicherorganellen, sog. „dense-core vesicles“ (Käser, Türlér u. Burri, 1971).

*Mischgeschwülste zwischen N. s. und Phäochromocytom* kamen verschiedentlich schon zur Beobachtung (Fernando, Cooray u. Thanabalasundram, 1951), und reine Phäochromocytome nehmen außer zu etwa 80% intrasuprarenal (Espersen u. Dahl-Iversen, 1946; Biermann u. Partridge, 1951) ihren Ausgang vom lumbalen und thorakalen Grenzstrang oder vom Ganglion coeliacum (Owens, 1949; Nordmann u. Lebküchner, 1931; Espersen u. Dahl-Iversen, 1946; Biermann u. Partridge, 1951). Nach Walton (1950) bedingen nur  $\frac{1}{3}$  der Phäochromocytome hormonelle Störungen. Eine Harnausscheidung von über 100  $\gamma$  Adrenalin und Noradrenalin täglich ist jedoch verdächtig auf ein Phäochromocytom (Lund, 1955). Während die phäochromen Tumoren außer mit vasopressorischen Krisen, Dauerhypertonie auch ohne wesentliche Blutdruckerhöhung einhergehen (Sack, 1951; Biskind, Meyer u. Beander, 1941; Overholt, Ramsay u. Meissner,

1950), berichten demgegenüber Greenfield u. Shelley (1965), Kogut u. Kaplan (1962), Dietrich (1952/53), Greenberg u. Gardner (1959), v. Studnitz, Käser u. Sjoerdsma (1963) über Fälle von N. s. mit Blutdrucksteigerung. Die beim N. s. beobachtete Hypertonie braucht nicht katecholaminbedingt, sondern kann ebenso durch Stimulierung der Reninsekretion (PRA-Erhöhung) infolge tumoröser Ummauerung und Obstruktion von Nierenarterien oder mechanischer Beeinträchtigung der Niere selbst hervorgerufen sein. Hier ist die Reninbestimmung differentialdiagnostisch wertvoll, die eine Unterscheidung zwischen renaler und adrenerger Hypertension möglich macht. Außer bei den Sympathicusgeschwülsten treten hohe Harnkatecholaminkonzentrationen bei Polyneuritiden, akuter Porphyrie, Thalliumvergiftung, Nicotinabusus, Polyradiculitis Guillain-Barré, Akrodynie und Applikation von Monoaminoxidase-Hemmern in Erscheinung (Sturm, Jr., Scheja u. Puentes, 1970).

*Ad 2.* Im Vordergrund standen hier ähnlich wie im Fall Nr. 1 von Capaldi (1927) und Fall Nr. 5 von Weicker (1950) *ischiasartige Schmerzen an den Unterextremitäten*. Eine *doppelseitige Ischialgie* tritt zuweilen bei medianen Bandscheibenvorfällen auf, häufig stellt sie vielmehr einen höchst alarmierenden Symptomenkomplex dar, der differentialdiagnostisch in Hinblick auf Tumoren, Entzündungen und Fehlbildungen im Wirbelsäulen- und Beckenbereich eine Abklärung verlangt. Überdies bestanden für einen Nucleus pulposus-Prolaps atypische Krankheitsmerkmale, wenn auch die operative Revision nicht ohne Bestätigung eines Bandscheibenleidens war. Das N. s. führte neben der Beeinträchtigung lumbaler Nervenwurzeln zu einem Verschuß der V. cava caudalis im distalen Abschnitt, wodurch Beinödem und die Ausbildung eines venösen Kollateralkreislaufs erklärt sind. Im Fall 3 hatte sich ein vollständiges Caput medusae ausgebildet. Bei Geschwulstausdehnung in der Becken- und Abdominalhöhle ergeben sich wiederholt Kompressionen der Aorta descendens, der unteren Hohlvene und ihrer Äste mit unterschiedlich stark ausgedehnten Venenstauungen (Landau, 1912; Butz, 1940; Dietrich 1952/53). Geschwülste des cervico-thorakalen Grenzstranges können die großen Gefäße in der oberen Thoraxapertur obstruieren (Kreuzberg, Langer u. Minauf, 1965; Busch, 1928). Der gynäkologisch-palpatorisch festgestellte Tumor in der linken Beckenhälfte kam bei der abdominalen Aortographie in seiner gesamten Größe sowie ascendierenden Ausbreitung mit multiplen kleinsten pathologischen Gefäßen, inhomogener Kontrastaufladung und Verlagerung der übrigen visceralen Arterien zur Kontralateralseite zur Darstellung. Die Blutversorgung hatte ihren Ursprung hauptsächlich von Lumbalarterien und Ästen der A. iliaca int. sin., wie sie von Burgener, Fuchs u. Bettex (1971) vielfach bei extra-adrenalem abdominalem N. s. der Paravertebralregion gefunden wurde. Die Angiographie erlaubt nach Burgener, Fuchs u. Bettex (1971) eine

Differenzierung zwischen N. s. und Nephroblastom sowie gutartigen abdominellen raumfordernden Prozessen. Hingegen liefert sie keine Befunde zur Abgrenzung unreifer gegenüber ausgereiften N. s.-Typen. Eine derartige Unterscheidungsmöglichkeit besteht röntgenologisch auch mit anderen Methoden unabhängig von der Geschwulstlokalisation in den verschiedenen Körperregionen nicht.

*Ad 3.* Besonders eindrucksvoll ist dieser Fall nicht nur hinsichtlich des ungewöhnlich hohen *Manifestationsalters von 65 Jahren*, sondern auch durch die Larvierung des Grundleidens durch Symptome der Sekundärerkrankung. Die stille *Urämie* ist auf eine Harnabflußbehinderung infolge Tumorummauerung beider Ureteren zurückzuführen, welche von einer Subarachnoidalblutung kompliziert wurde. Die ohne Hypertonie einhergegangene Arterio-Arteriolsklerose der Nieren kann die Urämie begünstigt haben. Ein mehr oder weniger ausgeprägtes Hirnödem im Coma uraemicum ist ein bekannter Befund. Über die Urämie als Ursache einer Subarachnoidalblutung sind indessen nur wenige Mitteilungen in der Literatur zu finden (Heidrich, 1969; Kazmeier u. Voigt, 1956, Dufour 1909). Auch Talalla, Halbrook, Barbour u. Kurze (1970), Lazorthes (1952) sowie Limito (1938) erörtern subarachnoidale Hämorrhagien bei Urämie. Initial begleitet war die Subarachnoidalblutung von paroxysmalen Erscheinungen, die sich nach Kazmeier u. Voigt (1956) in 12% der Fälle bei derartigen Hämorrhagien einstellen und von Scheid (1953), Lange-Cosack (1952) sowie Bodechtel (1952) als wichtiges Begleitsymptom hervorgehoben wurden. Zwar blieb die Subarachnoidalblutung klinisch unsicher, doch erklärt sie allein — autoptisch bestätigt — das akute cerebrale Krankheitsgeschehen.

Was das N. s. des Erwachsenenalters angeht, so sind in der Literatur bisher 46 Fälle angeführt worden, bei denen das männliche gegenüber dem weiblichen Geschlecht im Verhältnis 2:1 überwiegt. 54% befanden sich im Alter über 40 Jahren und 74% wiesen Metastasen auf.

*Ad 4.* Der zuletzt mitgeteilte Fall eines N. s. mit *intrakranieller Geschwulstlokalisation* gilt als eine seltene Manifestationsform, zumal im Erwachsenenalter. Zweifellos handelt es sich um eine *cerebrale Metastase*. Neben den bekannten Metastasierungstypen des N. s. (Pepper, Hutchinson, Willis, Geschickter, Smith) liegen nur wenige Beobachtungen über cerebrale Geschwulstabsiedlungen vor (Willis, 1967; Onuigbo, 1961). Dietrich (1952/53) hat Kleinhirnmetastasen und Tumorzellembolien in kleinen Hirnarterien mit Purpura cerebri bei 2 Kindern mitgeteilt. In Jellinger u. Seitelbergers (1970) neurochirurgischem Operations- und Autopsiematerial von 537 morphologisch gesicherten Hirngeschwülsten bei Kindern ergab sich eine einzige intrakranielle N. s.-Metastasierung von der Nebenniere in die Schädelbasis. Hingegen sind nach der pädiatrischen Statistik von Bachmann (1962) Metastasen im Schädelknochen und der

Orbita eine häufige Form der Skeletmetastasierung des N. s. (Typ Hutchinson). Die endokraniellwärts von der Kalotteninnenfläche und der Basis cranii vordringenden Tumorknoten führen zu Impressionen an der Hirnkonvexität und zur progredienten intrakraniellen Raumbeengung (Zimmermann, 1951). Daß es sich auch im hiesigen Fall primär um eine ossäre N. s.-Absiedlung in die Calvaria handeln könnte, wird aufgrund der erheblichen intracerebralen Ausbreitung des Malignoms und des nur geringen, umschriebenen sowie röntgenologisch kaum auszumachenden Schädelknochenbefalls für unwahrscheinlich erachtet. Offenbar liegt der Ausgangspunkt des metastatischen Gewächses subdural, von wo auch transdural eine Extension in den Epiduralraum erfolgte. Für einen intracerebralen Ursprung gibt zudem der Tumorgefäßnabel in Nachbarschaft des linken Seitenventrikelvorderhorns Anhalt. Die im Säuglings- und Kleinkindesalter vorkommenden, sich nach extra- und intrakraniell vorwölbenden Kalottenmetastasen dagegen infiltrieren sowohl die Dura mater als auch die Kopfschwarte meist nicht (Zimmermann, 1951). Jedoch sind Tumormetastasen in der harten Hirnhaut bekannt (Mikulowski, 1962). Im Spinalkanal kann eine Durchwachsung der Dura mater und somit eine intra- sowie epidurale Geschwulstausbreitung desgleichen auftreten (Heuer, 1929).

Die histologische *Differentialdiagnose zwischen N. s. und Ewing-Sarkom* ist manchmal nur unter Berücksichtigung der klinischen Symptome möglich (Koecher u. Burmeister, 1957). Zwar ist mittels Bestimmung der 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylelessigsäure (HVS) eine Abgrenzung zum Ewing-Sarkom sicher gegeben (Käser, Schweisguth, Sellei u. Spengler, 1963; v. Studnitz, 1962), allerdings war diese differentialdiagnostische Erkenntnis zur Zeit des hiesigen Falles noch unbekannt, und die Gewebekultur, eine für die allgemeine histologische Untersuchung von Murray u. Stout (1947) als zuverlässig und ausreichend beurteilte Diagnostikmethode, mußte damals aus technischen Gründen unterbleiben. Der beim N. s. fehlende Nachweis von Ganglienzellen und Fibrillen bedeutet keinen ungewöhnlichen Befund. Die im feingeweblichen Bild massenhaft vorhandene und fast ausschließliche Pseudorosettenbildung, d.h. ringförmig angeordnete Zellen, welche ein zellfreies oder zellarmes Feld umschließen, kann dagegen als typisch angesehen werden (Schmid, 1970; Hastings, Pollock u. Snyder, 1961; Koecher u. Burmeister, 1957; Dietrich, 1952/53; Krepler, Ruziczka u. Zischka, 1952; Weicker, 1950; Küster, 1905).

Gegen das Vorliegen eines metastasierten Ewings-Sarkoms spricht das Fehlen einer umschriebenen größeren Skeletgeschwulst. Die Prädiaktionsstellen dieser Tumorart sind die langen Röhrenknochen. Metastasen in der Calvaria sind für das Ewing-Sarkom außergewöhnlich (Mikulowski, 1962; Koecher u. Burmeister, 1957; Krepler, Ruziczka u. Zischka, 1952;

Weicker, 1950). Beim N. s. ist der charakteristische Ort der Schädelmetastasen vorwiegend im Kindesalter die Augenhöhle mit Ausbildung eines sich kurzfristig verstärkenden Exophthalmus (Weicker, 1950). Auch im hiesigen Fall hatte sich eine Woche ante mortem ein linksseitiger Exophthalmus, vermutlich eher durch ein peritumoröses Ödem als durch den Tumor selbst bedingt, entwickelt.

Schmid (1970) berichtet über ein im Dach des 3. Ventrikels lokalisiertes N. s. mit Einwachsen in beide Seitenventrikel und in die rechten Stammganglien. Als eine offenbar primäre cerebrale Geschwulst stellt es eine Rarität dar. Metastasen im Gehirn wurden nur in einzelnen Fällen noch von Kleinsasser u. Monteleone (1957), Noetzel (1938), Meltzer (1926), Verocay (1910) sowie eine Hypophysenabsiedlung von Blumenfaat (1928) gefunden.

### Schlußfolgerungen

Das in neurochirurgischen Kliniken überaus selten vorkommende Krankheitsbild des N. s. betrifft überwiegend Patienten im fortgeschrittenen Alter. Neurologische Symptome bestehen bei ihnen meist isoliert oder treten neben anderen stark in den Vordergrund. Entsprechend der Topographie des sympathischen Nervensystems, aus dessen neuroektodermalen Stammzellen die Geschwulst hervorgeht, resultieren neurologische Ausfälle lediglich durch Tumorexpansion paravertebral vom Truncus sympathicus (cervical, thorakal, abdominal, lumbal) und der Nebenniere her. Das Blastom führt zur Kompression benachbarter Spinalnervenplexus, zu sanduhrförmigem Einwachsen in die Foramina intervertebralia mit Ummauerung der Nervenwurzeln oder raumfordernder Einengung des Canalis vertebralis. Neurologische Krankheitszeichen von seiten der Metastasen treten bei Befall der Schädelbasis, Calvaria, Hirnhäute und bei den vereinzelt intracerebralen Absiedlungen ein.

Obwohl im Säuglings- und Kleinkindesalter neurologische Symptome gleichfalls zu beobachten sind, erlangen sie aufgrund der Generalisierung bzw. Systematisierung des Leidens eine sekundäre Bedeutung, so daß weder ein neurochirurgisches Eingreifen noch ein sonstiges operatives Vorgehen erforderlich wird. Metastasen des N. s. in den Schädelknochen charakterisieren sich durch osteolytische wie auch durch osteoplastische Veränderungen, Spiculabildungen, Auftreibung des Hirnschädels mit Auseinanderklaffen der Pfeil- sowie der Kranznaht und Symptomen intrakranieller Drucksteigerung (Buschmann u. Willich, 1964; Mikulowski, 1962; Kincaid, Hodgson u. Dockerty, 1957; Henschen, 1955; Krepler, Ruziczka u. Zischka, 1952; Zimmermann, 1951) und bestehen meist im Rahmen einer systemisierten Skeletaffektion. Das gleichzeitige Vorliegen einer Hepatomegalie, Thrombopenie mit Ekchymosen, Anämie,

Anorexie, Dyspnoe, von Cyanoseanfällen, Fieber und gastrointestinalen Störungen beansprucht eine pädiatrische Versorgung.

Die circumscripte Geschwulst des Truncus sympathicus und der Nebenniere breitet sich stets von retroperitoneal und mediastinal überdies in die Körperhöhlen mit oder ohne Verlagerung nebenliegender Organe aus. Diese Tatsache zeigt, daß das N. s. auch im fortgeschrittenen Alter sowohl in diagnostischer als auch in therapeutischer Hinsicht niemals eine neurochirurgische Erkrankung allein sein kann. Da gelegentlich Übergangsformen des N. s. zum katecholaminproduzierenden Phäochromocytom beobachtet werden, sollte durch Bestimmung von Adrenalin und Noradrenalin im Harn, durch den Tyramin- oder Glucagon-Test bereits präoperativ über einen möglicherweise vorhandenen chromaffinen Geschwulstanteil Klarheit bestehen, um Komplikationen bei der Blastomexstirpation vorzubeugen. Manipulation in der Tumorregion ruft in diesen Fällen mitunter Katecholaminausschüttung mit Blutdruckkrisen und Herzrhythmusstörungen hervor oder es treten postoperativ schockähnliche Zustände infolge von Hypotonien auf. Die hierbei notwendigen medikamentösen Maßnahmen sind analog denen bei der operativen Phäochromocytombehandlung (Werning u. Siegenthaler, 1971). Differentialdiagnostisch steht neurochirurgisch der Morbus Recklinghausen zur Diskussion, zumal sich beim N. s. knotige subcutane Metastasen und Café-au-lait-Flecke neben erweiterten Foramina intervertebralia vorfinden können (Schmid, 1970; Tönnis u. Nittner, 1968; Koecher u. Burmeister, 1957; Kundert, 1971; Weicker, 1950). Bei Sympathicoblastombefall der Schädelbasis mit entsprechenden Hirnnervenläsionen wird dieser dann zuweilen als zentrale Neurofibromatoseform verkannt. Probeexcisionen der Hautblastome ermöglichen jedoch eine histologische Verifikation.

Trotz bekannter Spontanheilungen durch Regression infolge Blutung, Nekrose, Verkalkung (Gross, Farber u. Martin, 1959; Wittenborg, 1950; Wyatt u. Farber, 1941) sowie durch histogenetische Ausreifung (Fox, Davidson u. Thomas, 1959; Cushing u. Wolbach, 1927; Bill, 1968; Greenfield u. Shelley, 1965; Hastings, Pollock u. Snyder, 1961; Gross, Farber u. Martin, 1959) und trotz der großen Strahlensensibilität der Tumoren (Digliotti, 1965; Gross, Farber u. Martin, 1959; Wittenborg, 1950; Wyatt u. Farber, 1941) gilt als Therapie der Wahl die radikale operative Entfernung des circumscripiten N. s., gegebenenfalls in 2 Sitzungen. Die Operation in 2 Sitzungen wird neurochirurgischerseits dann notwendig, wenn die Wirbelsäule in größerer Ausdehnung tumorös befallen ist und mehrere Intervertebrallöcher mit Blastomgewebe durchsetzt sind, wodurch bei einzeitigem Eingriff die Stabilität der Wirbelsäule leiden kann. Die Kombination mit getrennter Geschwulstlokalisation in verschiedenen Körperhöhlen (Thorax, Abdomen, Becken) erfordert die

zusätzliche chirurgische bzw. gynäkologische Intervention. Es hängt von den jeweils vorherrschenden Krankheitserscheinungen ab, wer die erste Operationssitzung vornimmt.

Therapieversuche mit Cytostatica (Willich u. Buschmann, 1964; Thurman, Fernbach u. Sullivan, 1964; Bachmann, 1962; Kontras u. Newton, 1961; Weicker, 1950) zeigten bisher keine dauerhaften positiven Resultate. Nahezu einheitlich wird von allen Autoren eine intensive postoperative Röntgenbestrahlung empfohlen, auch dann, obschon Metastasen nachweisbar sind (Wyatt u. Farber, 1941; Goldman, Winterling u. Winterling, 1965; Buschmann u. Willich, 1964; King, Storaasli u. Bolande, 1961; Dargeon, 1960; Andersen u. Perrin, 1959; Farber, 1940) und bisweilen primär röntgenresistente Fälle vorkommen (Glanzmann, 1949). Immerhin ließ sich eine Besserung des Krankheitsverlaufs durch die Nachbestrahlung genauso bei nicht totaler Tumoresektion erreichen (Rainero, Buffoni, Bertolini u. Rizzo, 1965; Gross, Farber u. Martin, 1959; Koop, Kieseewetter u. Horn, 1955), und selbst ausschließliche Radiotherapie brachte bemerkenswerte Erfolge (Grob, 1957; Seaman, 1957; Uhlmann u. v. Essen, 1955; Wittenborg, 1950), so daß die Prognose des N. s. heute nicht mehr als infaust beurteilt werden darf.

### Literatur

- Anders, D., Frick, R., Kindermann, G.: Metastasierendes Neuroblastom des Feten mit Aussaat in die Placenta. *Geburts- u. Frauenheilk.* **30**, 969—975 (1970).
- Andersen, D. H., Perrin, E. V.: Soft tissue tumors. *Pediat. Clin. N. Amer.* **6**, 543—555 (1959).
- Bachmann, K. D.: Neuroblastoma sympathicum, Problematik und Klinik. *Z. Kinderheilk.* **77**, 391 (1955).
- Das Neuroblastoma sympathicum — Klinik und Prognose von 1030 Fällen. *Z. Kinderheilk.* **86**, 710 (1962).
- Bell, M.: *J. Amer. med. Ass.* **205**, 155—156 (1968); zit. nach A. Holschneider, G. Hoffmann u. W. Ch. Hecker (1971).
- Berner, J. H.: Ein Fall von malignem Ganglioneurom. *Zieglers Beitr.* **70**, 203—208 (1922).
- Biermann, H. R., Partridge, J. W.: Untoward reactions to tests for epinephrine-secreting tumors (Pheochromocytoma). *New Engl. J. Med.* **244**, 582 (1951).
- Bill, A.: H. The regression of neuroblastoma. *J. pediat. Surg.* **3**, 103—106 (1968).
- Biskind, G. R., Meyer, M. A., Beander, S. A.: Pheochromocytoma cured by surgical intervention. Analysis of all reported operated cases. *J. clin. Endocr.* **1**, 113 (1941).
- Blumensaat, C.: Zur Kenntnis der Neuroblastome des Sympathicus beim Erwachsenen. *Virchows Arch. path. Anat.* **269**, 431 (1928).
- Bodechtel, G.: Zerebrale arterio-venöse Aneurysmen. *Verh. dtsh. Ges. Kreisl.-Forsch.* **18**, 305—309 (1952).
- Aussprache. *Verh. dtsh. Ges. Kreisl.-Forsch.* **19**, 155—156 (1953).
- Bronson, S. M.: Sympathoblastoma in adults with special emphasis on its differential diagnosis. *Oncologia (Basel)* **5**, 67—89 (1952).

- Burgener, F., Fuchs, W. A., Bettex, M.: Die angiographische Diagnostik der abdominalen Neuroblastome. *Fortschr. Röntgenstr.* **114**, 752—758 (1971).
- Busch, E.: On ganglioneuroblastoma sympathicum. *Acta path. microbiol. scand.* **5**, 289 (1928).
- Buschmann, O., Willich, E.: Röntgendiagnostik und Radiotherapie der Neuroblastome. *Fortschr. Röntgenstr.* **101**, 1 (1964).
- Butz, H.: Sympathicoblastome des Nebennierenmarks. *Virchows Arch. path. Anat.* **306**, 360—371 (1940).
- Capaldi, B.: Zwei Fälle von Sympathicoblastom. *Frankfurt Z. Path.* **35**, 83—100 (1927).
- Cushing, H., Wolbach, S. B.: Transformation of a malignant paravertebral sympathicoblastoma into a benign ganglioneuroma. *Amer. J. Path.* **3**, 203 (1927).
- Dargeon, H. W.: Problems in the prognosis of neuroblastoma. *Amer. J. Roentgenol.* **83**, 551—555 (1960).
- Dietrich, F.: Pathologisch-anatomische Auswertung von sechzehn Fällen von Neuroblastoma sympathicum, davon zwei bei Neugeborenen. *Helv. paediat. Acta* **7**, 483—500 (1952/53).
- Digliotti, G.: La terapia radio-chirurgica del neuroblastoma del simpatico (Presentazione di un caso). *Rass. Int.* **45**, 706 (1965).
- Dufour, R.: Des résultats de la ponction lombaire dans l'insolation. *Rev. neurol.* **17**, 317—324 (1909).
- Eden, K.: Dumb-bell-tumors of the spine. *Brit. J. Surg.* **28**, 549—569 (1940).
- Endrei, H.: Extrasuprarenale Geschwülste des sympathischen Nervensystems im Kindesalter. *Ann. paediat. (Basel)* **181**, 201 (1953).
- Espersen, T., Dahl-Iversen, E.: The clinical picture and treatment of pheochromocytomas of the suprarenal. *Acta chir. scand. (Stockh.)* **94**, 271 (1946).
- Euler, U. S. v.: A specific sympathomimetic ergone in adrenergic nerve fibres (sympathin) and its relations to adrenaline and noradrenaline. *Acta physiol. scand.* **12**, 73 (1946).
- Everson, T. C.: Spontaneous regression of cancer. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **114**, 721—735 (1964).
- Farber, S.: Neuroblastoma. *Amer. J. Dis. Child.* **60**, 749—751 (1940).
- Fernando, P. B., Cooray, G. H., Thanabalasundram, R. S.: Adrenol pheochromocytoma with neuroblastoma tous elements. *Arch. Path.* **52**, 182 (1951).
- Fox, F., Davidson, G., Thomas, L. B.: Maturation of sympathicoblastoma into Ganglioneuroma. *Cancer* **12**, 108 (1959).
- Gerlach, J., Jensen, H. P., Koos, W., Kraus, H.: *Paediatrische Neurochirurgie*. Stuttgart: Thieme 1967.
- Geschickter, Ch. F.: Tumors of the peripheral nerves. *Amer. J. Cancer* **25**, 377—410 (1935).
- Copeland, M. M.: Tumors of bone. Philadelphia: Lippincott 1931.
- Gitlow, S. E., Khassis, S., Cohen, G., Mendlowitz, M.: Diagnosis of phaeochromocytoma by determination of urinary 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid. *Clin. Res.* **7**, 237 (1959).
- Mendlowitz, M., Kruk, E., Khassis, S.: Diagnosis of phaeochromocytoma by assay of catecholamine metabolites. *Circulat. Res.* **9**, 746 (1961).
- Glanzmann, E.: Urethanbehandlung von Sympathogoniom-Metastasen in der Haut und die Frage der Monoblastenleukämie. *Ann. paediat. (Basel)* **172**, 210—218 (1949).
- Goldman, R. L., Winterling, A. N., Winterling, C. C.: Maturation of tumors of the sympathetic nervous system. *Cancer* **18**, 1510 (1965).

- Greenberg, R. E., Gardner, L.: New diagnostic test for neural tumors of infancy: increased urinary excretion of 3-methoxy-4-hydroxy-mandelic acid and nor-epinephrine in ganglioneuroma with chronic diarrhea. *Pediatrics* **24**, 683 (1959).
- Greenfield, L. J., Shelley, W. M.: The Spectrum of neurogenic tumors of the sympathetic nervous system: Maturation and adrenergic function. *J. nat. Cancer Inst.* **35**, 215 (1965).
- Grob, M.: Neuroblastoma sympathicum. *Lehrbuch der Kinderchirurgie*, pp. 167, 590. Stuttgart: Thieme 1957.
- Gross, R. E., Farber, S., Martin, L. W.: Neuroblastoma sympathicum. A study and report of 217 cases. *Pediatrics* **23**, 1179 (1959).
- Hastings, N., Pollock, W. F., Snyder, W.: Retroperitoneal tumors in infants and children. *Arch. Surg.* **82**, 950 (1961).
- Heidrich, R.: Subarachnoidalblutung bei Urämie. *Nervenarzt* **40**, 379 (1969).
- Henschen, F.: Tumoren des Zentralnervensystems und seiner Hüllen. In: *Hdb. spez. path. Anat. Histol.*, Bd. XIII/3. Erkrankungen des Zentralnervensystems III. Hrsg. v. O. Lubarsch, F. Henke u. R. Rössle: Bd. XIII hrsg. v. W. Scholz. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
- Herxheimer, G.: Über Tumoren des Nebennierenmarks. *Beitr. path. Anat.* **57**, 112 (1914).
- Heuer, G. J.: The So-called hour-glass tumors of the spine. *Arch. Surg.* **18**, 935—981 (1929).
- Holschneider, A., Hoffmann, G., Hecker, W. Ch.: Neurogene Tumoren des Kindesalters unter besonderer Berücksichtigung der malignen Geschwülste des Sympathicus. *Med. Welt (Stuttgart)* **22**, 1224—1229 (1971).
- House, B., Behrend, A.: Mediastinal ganglioneuroma. *J. int. Coll. Surg.* **19**, 225—231 (1953).
- Hutchinson, R.: On suprarenal sarcoma in children with metastases in the skull. *Quart. J. Med.* **1**, 33—38 (1907).
- Jaroschy, W.: Über Spätschädigungen des Rückenmarks bei kongenitaler Skoliose und ihrer operativen Behandlung. *Beitr. klin. Chir.* **129**, 348—374 (1923).
- Jellinger, K., Seitelberger, F.: Zur Neuropathologie der Hirngeschwülste im Kindesalter. *Wien. med. Wschr.* **120**, 855—861 (1970).
- Käser, H.: Die Ausscheidung von Catecholaminmetaboliten im Urin bei Sympathicustumoren. *Bull. schweiz. Akad. med. Wiss.* **17**, 322—328 (1962).
- Zur biochemischen Diagnostik des Neuroblastoms. *Pädiatrische Fortbildungskurse*, Bd. 13, S. 97—104. Basel-New York: Karger 1964.
- Catecholamine-producing tumors other than pheochromocytoma. *Pharmacol. Rev.* **18**, 659—665 (1966).
- Zur biochemischen Differentialdiagnose catechinaminproduzierender Tumoren. *Oncologia (Basel)* **20**, 52—59 (1966).
- Schweisguth, O., Selli, K., Spengler, G. A.: Die klinische Bedeutung der Bestimmung von Catechinaminmetaboliten bei Tumoren. *Helv. med. Acta* **30**, 2, 628—639 (1963).
- Türlér, K., Burri, P. H.: Zum Katecholaminstoffwechsel im Gewebe maligner und benigner Tumoren des sympathischen Nervensystems. *Schweiz. med. Wschr.* **101**, 484—487 (1971).
- Kazmeier, F., Voigt, H. J.: Zur Klinik der Subarachnoidalblutungen und der cerebralen Gefäßmißbildungen. *Nervenarzt* **27**, 345 (1956).
- Kincaid, D. W., Hodgson, J. R., Dockerty, M. B.: *Amer. J. Roentgenol.* **78**, 420—436 (1957); zit. nach J. Jirout: *Neuroradiologie*. Berlin: VEB Verlag Volk und Gesundheit 1966.

- King, R. L., Storaasli, J. P., Bolande, R. P.: Neuroblastoma: review of 28 cases and presentation of 2 cases with metastases and long survival. *Amer. J. Roentgenol.* **85**, 733 (1961).
- Kleinsasser, O., Monteleone, M.: *Forschungen und Forscher d. Tiroler Med. Ärzteschule*, Innsbruck 1957.
- Koecher, P. H., Burmeister, A.: Beitrag zur Differentialdiagnose der Neuroblastome des sympathischen Nervensystems. *Mschr. Kinderheilk.* **105**, 56 (1957).
- Kogut, M. D., Kaplan, S. A.: Systemic manifestations of neurogenic tumors. *J. Pediat.* **60**, 694 (1962).
- Kontras, S. B., Newton, W. A.: Cyclophosphamide (Cytosan) therapy of childhood neuroblastoma preliminary report. *Cancer chemother. Rep.* **12**, 39—45 (1961).
- Koop, C. E.: Factors affecting survival in neuroblastoma. *J. Pediat. Surg.* **3**, 113—118 (1968).
- Kiewewetter, W. B., Horn, R. C.: Neuroblastoma in childhood.—An evaluation of surgical treatment. *Pediatrics* **16**, 652 (1955).
- Kozłowski, K., Michalski, M.: Selten auftretende intraspinal Tumoren bei Kindern. *Fortschr. Röntgenstr.* **96**, 531—539 (1962).
- Kredel, L., Beneke, R.: Über Ganglioneurome und andere Geschwülste des peripheren Nervensystems. *Dtsch. Z. Chir.* **67**, 239—270 (1902).
- Krepler, P., Ruziczka, O., Zischka, W.: Zur klinischen Diagnose und dem pathologisch-anatomischen Formenkreis maligner Sympathikusgeschwülste. *Öst. Z. Kinderheilk.* **7**, 313—339 (1952).
- Kreuzberg, G., Langer, E., Minauf, M.: Beitrag zur Enzymhistochemie und Gewebekultur des Ganglioneuroms. *Acta neuropath. (Berl.)* **4**, 392—401 (1965).
- Kundert, J. G.: Zum Ganglioneurom. *Schweiz. Rundsch. Med. (Praxis)* **60**, 802—806 (1971).
- Küster, H.: Über Gliome der Nebennieren. *Virchows Arch. path. Anat.* **180**, 117—130 (1905).
- Landau, M.: Die malignen Neuroblastome des Sympathicus. *Frankfurt. Z. Path.* **11**, 26—78 (1912).
- Lange-Cosack, H.: Zur Pathologie der arterio-venösen Rankenangiome. *Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch.* **18**, 310—312 (1952).
- Lazorthes, G.: Les hémorragies intracrâniennes traumatiques, spontanées et du premier âge. Paris: Masson & Cie 1952.
- Lechler, H.: Über Querschnittsschädigungen bei Kyphoskoliosen. *Nervenarzt* **22**, 328 (1951).
- Limito, C.: *Osped. maggiore* **26**, 209—245 (1938); zit. nach R. Heidrich (1969).
- Lombardi, G., Morello, G.: Causes rares d'élargissement du canal rachidien. *Acta radiol. (Stockh.)* **50**, 230—234 (1958).
- Lund: zit. nach A. Jores: Die Nebennieren und ihre Krankheiten. *Hdb. inn. Med.*, Bd. VII/1, hrsg. v. G. v. Bergmann, W. Frey u. H. Schwegk. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
- Maggi, G. C., Grassi, E.: Aspetti radiologi del neuroblastoma del simpatico. *Minerva pediat.* **14**, 571—580 (1962).
- Mahnke, P. Fr.: Das Neuroblastoma sympathicum aus morphologischer Sicht. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* **25**, 937—942 (1970).
- McKenzie, K. G., Dewar, F. P.: Scoliosis with paraplegia. *J. Bone Jt Surg. B* **31**, 162—174 (1949).
- Meltzer, S.: Neuroblastoma occurring in adults. *Cand. med. Ass. J.* **16**, 647—651 (1926).
- Mikulowski, V.: Diagnostische Kriterien des Sympathoblastoms (Sympathogonioms) im Kindesalter. *Mschr. Kinderheilk.* **110**, 457 (1962).

- Miller, J. W.: Ein Fall von metastasierendem Ganglioneurom. *Virchows Arch. path. Anat.* **191**, 411—421 (1908).
- Misugi, K., Misugi, N., Newton, W. A.: Fine structural study of neuroblastoma, ganglioneuroblastoma and pheochromocytoma. *Arch. Path.* **86**, 160—169 (1968).
- Murray, M., Stout, A. P.: Distinctive characteristics of the sympathicoblastoma cultivated in vitro. A method for prompt diagnosis. *Amer. J. Path.* **23**, 429—442 (1947).
- Noetzel, H.: Ein Fall von melaninbildendem Sympathoblastom. *Frankfurt. Z. Path.* **52**, 511 (1938).
- Nordmann, M., Lebküchner, E.: Zur Kenntnis der Paragangliome an der Aortengabel und am Grenzstrang. *Virchows Arch. path. Anat.* **280**, 152 (1931).
- Onuigbo, W. I. B.: Cephalic spread of neuroblastomas in children. *Arch. Dis. Child.* **36**, 526—529 (1961).
- Overholt, R. H., Ramsay, B. H., Meissner, W. A.: Intrathoracic pheochromocytoma; report of a case. *Dis. Chest.* **17**, 55 (1950).
- Owens, M.: Relief of chronic hypertension by excision of pheochromocytoma. *Arch. Surg.* **59**, 896 (1949).
- Pepper, W.: A study of congenital sarcoma of the liver and suprarenal. With report of a case. *Amer. J. med. Sci.* **121**, 287—299 (1901).
- Pisano, J. J.: A simple analysis for normetanephrine and metanephrine in urine. *Clin. chim. Acta* **5**, 406 (1960).
- Rainero, L., Buffoni, L., Bertolini, A., Rizzo, V.: Il neuroblastoma simpatico dell'infanzia (Contributio di 18 casi). *Minerva pediat.* **17**, 337 (1965).
- Russell, D. S., Rubinstein, L. J.: *Pathology of tumors of the nervous system.* London: Edw. Arnold 1956.
- Sack, H.: *Das Phäochromocytom.* Stuttgart: Thieme 1951.
- Scheid, W.: Die Zirkulationsstörungen des Gehirns und seiner Häute. In: *Hdb. inn. Med.*, 4. Aufl., Bd. V/3. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953.
- Schippan, R.: In: *Beiträge zur klinischen Krebsforschung.* Leipzig 1967.
- Schmid, E.: Neuroblastoma sympathicum. *Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat.* **107**, 261—289 (1970).
- Schweisguth, O.: Conference on the biology of neuroblastoma 1967. Excretion of catecholamine metabolites in urine of neuroblastoma patients. *J. Pediat. Surg.* **3**, 118 (1968).
- Seaman, W. B., Eagleton, M. D.: Radiation therapy of neuroblastoma. *Radiology* **68**, 1—7 (1957).
- Shephard, R. H., Sutton, D.: Dumb-bell ganglioneuromata of the spine with a report of four cases. *Brit. J. Surg.* **45**, 305—317 (1958).
- Smith, J.: A case of adrenal neuroblastoma. *Lancet* **1932 II**, 1214.
- Stout, A. P.: Ganglioneuroma of the sympathetic nervous system. *Surg. Gynec. Obstet.* **84**, 1—4, 101—110 (1947).
- Studnitz, W. v.: Methodische und klinische Untersuchungen über die Ausscheidung der 3-Methoxy-4-Hydroxymandelsäure im Urin. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **12**, Suppl. 48 (1960).
- Über die Ausscheidung der 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylelessigsäure (Homovanillinsäure) beim Neuroblastom und anderen neuralen Tumoren. *Klin. Wschr.* **40**, 163 (1962).
- Käser, H., Sjoerdsma, A.: Spectrum of catecholamine biochemistry in patients with neuroblastoma. *New Eng. J. Med.* **269**, 232—235 (1963).
- Sturm, A., Jr., Scheja, H. W., Puentes, F.: Differentialdiagnose der erhöhten Katecholaminausscheidung bei arteriellen Hypertonien. *Dtsch. med. Wschr.* **95**, 886 (1970).

- Talalla, A., Halbrook, H., Barbour, B. N., Kurze, Th.: Subdurales Hämatom als Komplikation von Langzeit-Hämodialysen (Wegen chronischen Nierenversagens). J. Amer. med. Ass. **212**, 1847—1849 (1970).
- Thurman, W. G., Fernbach, D. J., Sullivan, M. P.: Cyclophosphamide therapy in childhood neuroblastoma. New Engl. J. Med. **240**, 1336 (1964).
- Tönnis, W., Nittner, K.: Diagnostische Probleme bei Sanduhrgeschwülsten des Spinalkanals. Dtsch. Z. Nervenheilk. **194**, 219—231 (1968).
- Uhlmann, E. M., Essen, C. v.: Neuroblastoma (Neuroblastoma sympathicum). Pediatrics **15**, 402—412 (1955).
- Verocay, J.: Zur Kenntnis der Neurofibrome. Beitr. path. Anat. **48**, 1 (1910).
- Vorhess, M. L.: Functional neural tumors. Pediat. Clin. N. Amer. **13**, 3—18 (1966).
- Walton, J. N.: Phaeochromocytoma of the adrenal. Lancet **1950I**, 438—443.
- Weicker, H.: Klinik und Therapie der Sympathogoniome an Hand von fünf eigenen Beobachtungen. Mschr. Kinderheilk. **98**, 3 (1950).
- Werning, C., Siegenthaler, W.: Therapie des Phäochromozytoms. Dtsch. med. Wschr. **96**, 124—126 (1971).
- Willich, E., Buschmann, O.: Das Neuroblastoma sympathicum. Ann. paediat. (Basel) **203**, Suppl. 2 (1964).
- Willis, R. A.: Pathology of tumors, 4. ed. London: Butterworth & Co. 1967.
- Wittenborg, M. H.: Roentgen therapy in neuroblastoma. A review of seventy-three cases. Radiology **54**, 679—688 (1950).
- Wyatt, G. M., Farber, S.: Neuroblastoma sympathicum roentgenological appearances and radiation treatment. Amer. J. Roentgenol. **46**, 485—496 (1941).
- Zimmermann, J.: Ganglioneuroblastome als erbliche Systemerkrankung des Sympathicus. Zieglers Beitr. **111**, 355—372 (1951).

Dr. G. Orf  
Neurochirurgische Univ.-Klinik  
D-5300 Bonn-Venusberg  
Deutschland