

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
[Direktor: Prof. Dr. R. Rössle].)

Über das Vorkommen rosettenartiger Bildungen in Knochensarkomen von der Art des sog. Ewing-Sarkoms¹.

Von

Dr. Walter Beck,
Assistent am Institut.

Mit 6 Abbildungen (9 Einzelbildern).

(Eingegangen am 1. Oktober 1941.)

Der Sarkomtyp, den *Ewing* vor etwa 20 Jahren aus einem großen Untersuchungsgut von Knochengeschwülsten als etwas Besonderes herausstellte, wurde von der Klinik schnell als einheitlich anerkannt. Verlauf und Röntgenbild boten genug Charakteristisches und ärztlich Bedeutsames, um dem „*Ewing-Sarkom*“ Eingang in die klinische Diagnostik zu verschaffen. Da bis zu 15% aller Knochensarkome hierher gerechnet werden, stellt die Erkennung ihrer Besonderheit einen wertvollen Fortschritt auf dem Gebiet der Knochengeschwülste dar. Anders war die Aufnahme des neuen Begriffes bei den pathologischen Anatomen. Was an histologischen Befunden mitgeteilt wurde, ging meist nicht über das hinaus, was schon vom früher sog. „Rundzellensarkom des Knochens“ bekannt war; andere histologische Besonderheiten wurden zwar vereinzelt angegeben, blieben aber ohne Bestätigung durch weitere Untersucher. Besonders die Auffassungen der Histogenese strebten weit auseinander, wie im einzelnen noch zu besprechen sein wird. So ruht die Einheitlichkeit des *Ewing-Sarkoms* vornehmlich auf klinisch-röntgenologischen Merkmalen, die hier daher mehr als bei anderen Geschwülsten herangezogen werden müssen.

Angesichts dieser unbefriedigenden Lage der Anatomie, insbesondere der Histogenese der *Ewing-Sarkome*, müssen auch feinere gestaltliche Besonderheiten beachtet werden, die entweder neue Hinweise auf die eigentliche Natur der Geschwülste geben oder doch wenigstens eine Stellungnahme zu den bisherigen Hypothesen über ihre Abstammung erlauben. Bei einigen Knochensarkomen, die klinisch, röntgenologisch und histologisch zu den *Ewing-Sarkomen* zu rechnen sind, hat Herr Prof. Apitz ein gut faßbares histologisches Merkmal beobachtet. Diese neugefundene rosettenartige Struktur ließ sich nun mit den bisherigen Anschauungen über die Histogenese des *Ewing-Sarkoms* nicht vereinigen, so daß es nötig war, den Begriff „*Ewing-Sarkom*“ in seiner

¹ Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. K. Apitz.

Gesamtheit zu untersuchen. Das klinische und röntgenologische Verhalten mußte dabei aus den dargelegten Gründen ausführlicher berücksichtigt werden. In der folgenden kurzen Zusammenstellung, die sich vor allem auf die Arbeiten von *Borak*, *Campbell*, *Codman*, *Connor*, *Ewing*, *Geschickter* und *Copeland*, *Hellner*, *Kolodny*, *Konjetzny* und *Schinz* und *Ühliger* stützt, wurde auch der diagnostische Wert der einzelnen Symptome beachtet, der natürlich ihrem Wert für die Begriffsbildung gleichzusetzen ist.

Das klinische und röntgenologische Bild der *Ewing*-Sarkome.

In 95% der Fälle liegt das *Alter* der Patienten zwischen 4,5 und 25 Jahren, der Rest verteilt sich auf eine Spanne zwischen 2,5 und 44 bzw. 60 Jahren. Zur Abgrenzung von anderen Knochensarkomen und von der Osteomyelitis kann das Alter nicht herangezogen werden. Männer werden etwa doppelt so häufig befallen wie Frauen. *Schmerzen* sind häufig vorhanden (in 80%), sie können auch lange Zeit ganz fehlen, meist treten sie zuerst anfallsweise in Abständen von Wochen oder Monaten auf, um am Ende dauernd zu bestehen. Es kann auch ein ständiger geringerer oder stärkerer Schmerz vorhanden sein. Nachts ist er oft stärker. Schmerzen treten auch bei anderen Knochentumoren auf und erst recht bei der Osteomyelitis. Die intermittierenden Schmerzen sind ein recht brauchbares Zeichen, wenn die Untersuchung schon ergeben hat, daß eine Geschwulst vorliegt, sie hängen möglicherweise mit Blutungen zusammen, die beim Zerfall des Geschwulstgewebes auftreten. Die Größe der *Schwellung* schwankt oft im gleichen Rhythmus wie die Heftigkeit der Schmerzen. Manchmal ist der Tumor auch das erste und einzige Symptom. In $\frac{1}{3}$ der Fälle tritt, ebenfalls im Verlauf der Anfälle, frühzeitig *Fieber* auf, es kann hohe Werte erreichen und wird wohl am ehesten durch die Resorption nekrotischen Tumorgewebes erklärt. In vielen Fällen wird überhaupt keine Temperaturerhöhung beobachtet, oder sie tritt erst in späteren Stadien auf. Auch andere Knochentumoren machen gelegentlich Fieber. Sein plötzliches Auftreten zusammen mit den Schmerzen und der Schwellung ist einer der Hauptgründe für die typische Fehldiagnose einer Osteomyelitis. Im *Urin* wurde manchmal eine geringe Eiweißvermehrung beobachtet; *Bence-Jonesches Eiweiß* kommt nicht vor. *Spontanfrakturen* sind selten. *Metastasen* treten frühzeitig und häufig in anderen Knochen auf, besonders im Schädel; die inneren Organe sind gewöhnlich erst später der Sitz von Tochtergeschwülsten; wie bei anderen Sarkomen ist dann die Lunge eine Lieblingslokalisation. Ungewöhnlich oft treten dagegen Lymphknotenmetastasen auf. Die *Strahlenempfindlichkeit* der Tumoren war mit der ersten Anlaß zu ihrer Abgrenzung von den sog. osteogenen Sarkomien. Zerstörter Knochen kann sich nach der Strahlenbehandlung wieder

weitgehend herstellen. Die Metastasen reagieren ebenso wie der Primärtumor. Das *Ewing-Sarkom* teilt die Strahlenempfindlichkeit mit anderen undifferenzierten Geschwülsten. Der häufigste Sitz des Tumors ist in Femur und Tibia, neben anderen langen Röhrenknochen werden verhältnismäßig oft Kiefer, Schädel, Clavicula, Scapula und kleine Fußknochen befallen. Die Dauer der Erkrankung schwankt in weiten Grenzen, einzelne Symptome, z. B. der Tumor, können jahrelang bestehen, meist vergehen etwa 1—2 Jahre bis zum Tode. Das Röntgenbild hilft am meisten zur Diagnose, wenn ein langer Röhrenknochen befallen ist; dann ist schon die Lokalisation des Tumors am Schaftende unter Freibleiben der Epiphyse ein wichtiges Zeichen. In Frühstadien findet man in dem ergriffenen Bezirk eine leichte spindelige Aufreibung des Knochens mit Verdickung der Corticalis um eine zentral gelegene Aufhellung oder aber neben der leichten Verbreiterung des Knochens nur eine Verdichtung. Bei weiter fortgeschrittenen Veränderungen sieht man in dem aufgetriebenen Bezirk eine Auflockerung der Rinde in Form von feinen Längsstreifen und fleckigen Herden und in der Markhöhle ebenfalls fleckige Aufhellungen. Das Periost hat zwiebelschalenähnliche Knochenlamellen gebildet. In späteren Entwicklungsstufen ist dann meist schon ein Tumor tastbar, der sich auch im Röntgenbild darstellt. Der Knochen weist nun Zerstörungen über einen größeren Teil des Schaftes auf; die Markhöhle ist erweitert; die Corticalis wird schließlich an einer Stelle durchbrochen, oder der ganze Knochen ist auf größere Strecken „wie ausradiert“ (Tabula-rasa-Stadium). Um den Knochen liegt ein spindeliger Weichteilschatten, in welchem neben Resten der zwiebelschalenähnlichen Knochenlamellen auch senkrecht zum Knochen stehende, ebenfalls vom Periost gebildete Spieße (Spiculae) liegen. Bei fortgeschrittener Geschwulstbildung in den langen Röhrenknochen bildet der Sitz zusammen mit der Ausdehnung des Tumors in der Längsrichtung des Schaftes und dem Überwiegen der destruktiven Veränderungen nach Borak einen für das *Ewing-Sarkom* charakteristischen Symptomkomplex; die zwiebelschalenähnlichen Knochenlamellen und die Spiculae, sowie die Aufreibung des Schaftes können das Bild vervollständigen. An feineren kennzeichnenden röntgenologischen Veränderungen werden die oben erwähnten Frühsymptome, die Verdichtung oder streifige Auflockerung der Rinde usw. beschrieben; aber solche Bilder kann man auch einmal bei Osteomyelitis oder bei Krebsmetastasen beobachten. Die genannten Zeichen können zur Diagnosestellung beitragen, auch wenn ein kurzer Knochen befallen ist; aber die Täuschungsmöglichkeiten sind dann besonders groß. Man sieht in kurzen Knochen auch nur fleckige, manchmal scharf abgegrenzte Aufhellungen oder Verdichtungen; die periostale Reaktion fehlt. Es wird von vielen Röntgenologen betont, daß das Röntgenbild bei den platten Knochen durchaus nichts für das *Ewing-Sarkom* Charakteristisches hat.

Als häufige oder mögliche diagnostische Irrtümer seien genannt: die Osteomyelitis in akuter oder chronischer oder sklerosierender, unspezifischer, oder tuberkulöser und syphilitischer Form, Krebsmetastasen, Plasmocytom-(Myelom)-Herde, Knochenveränderungen bei lymphatischer Leukämie, Riesenzellgeschwülste und das sog. osteogene Schäftsarkom. Auf die Differentialdiagnose soll hier nicht eingegangen werden. Das Ergebnis dieser Zusammenstellung der klinischen und röntgenologischen Symptome läßt sich in folgenden Sätzen ausdrücken:

1. Keines der Einzelsymptome hat einen überragenden Wert für die Diagnostik, erst in größerer Zahl können sie die Diagnose *Ewing-Sarkom* wahrscheinlich machen.

2. Auch das Röntgenbild zeigt in vielen Fällen nichts Charakteristisches.

3. Nur der von *Borak* angegebene Symptomenkomplex gestattet in besonders gelagerten Fällen eine Diagnose allein auf Grund des Röntgenbildes.

Diesen Feststellungen entsprechend, kann man die im Schrifttum niedergelegten einzelnen Krankheitsbilder in 3 Gruppen einteilen. Die erste Gruppe umfaßt Fälle, bei denen auf Grund des typischen röntgenologischen Symptomenkomplexes die Diagnose gestellt werden kann. In der zweiten Gruppe sind Fälle, bei denen auf Grund der klinischen und Röntgenuntersuchung die Diagnose *Ewing-Sarkom* wahrscheinlich gemacht werden kann, wo aber zur völligen Klärung der histologische Befund herangezogen werden muß. Eine dritte Gruppe muß man aufstellen für Fälle, bei denen die oben aufgeführten verwertbaren Symptome zum größten Teil oder ganz fehlen. In unseren beiden Fällen 4 und 5 war auf Grund des klinischen Bildes nicht einmal der Gedanke an ein *Ewing-Sarkom* möglich. In solchen Fällen erfolgt die Zurechnung der betreffenden Geschwülste zum *Ewing-Sarkom* auf Grund des histologischen Bildes. Rückblickend wird man dann feststellen, daß die Tumoren klinisch und röntgenologisch in dem weiten Rahmen der Symptomatologie des *Ewing-Sarkoms* doch Platz haben, d. h. daß solche Fälle eine engere Begrenzung des Symptomenbildes verhindern. Es soll aber betont sein, daß die Mehrzahl der Fälle genug auffallende klinische und röntgenologische Merkmale aufweist, um die Aufstellung eines besonderen Krankheitsbildes zu rechtfertigen.

Die pathologische Anatomie des *Ewing-Sarkoms*.

Makroskopische Befunde: Die grob anatomischen Untersuchungen haben nichts ergeben, was nicht schon auf Grund des Röntgenbefundes vermutet werden konnte. Das Tumorgewebe selbst wird als fischfleisch- oder gehirnartig bezeichnet, es ist weißlich oder gelblich, strukturlos und von weicher Konsistenz. Bei der Probeexcision wird Eiter manchmal durch nekrotisches Geschwulstgewebe vorgetäuscht, der Tumor neigt

überhaupt sehr zum Zerfall. Es kann schwer sein, gnt verwertbares Material für die histologischen Untersuchungen zu erhalten.

Das histologische Bild: Die Grundzüge des mikroskopischen Baues der *Ewing-Sarkome* sind rasch beschrieben: es handelt sich um eine dichtzellige Geschwulst, welche oft durch schmale Bindegewebssepten in kleine Ballen unterteilt wird. Der Gefäßgehalt wechselt etwas, meist ist er erheblich, die Gefäße haben oft einen Mantel aus gut erhaltenen Tumorzellen, wenn weiter außen liegende Teile schon nekrotisch sind; dadurch entstehen „peritheliom“-artige Bilder. Die Zellen sind rund oder vieleckig, das Protoplasma ist meist spärlich, klar. Zellgrenzen sind selten zu sehen, die Zellen bilden häufig ein Syneytium, vorwiegend sind sie dicht gepackt, an lockeren Stellen hängt das Protoplasma netzartig zusammen. Die Kerne sind rundlich oder länglich; die Kernmembran ist ausgeprägt; das Chromatin ist mittelreichlich und in Körnchen oder kleinen Schollen angeordnet; ein Kernkörperchen ist davon nicht deutlich abzugrenzen. Mitosen sind häufig. Riesenzellen wurden nie gesehen. Die Zellen sind zwar in der Gesamtansicht recht gleichartig; es kommen aber schon deutliche Unterschiede in Größe und Form vor. Intercellularsubstanz ist nicht vorhanden. (Bezüglich der Reticulumfasern vergleiche S. 758 u. 770). Größere Blutergüsse ins Gewebe sind häufig. Meist sind ausgedehnte Teile nekrotisch oder im Untergang begriffen. Zerfallenes Geschwulstgewebe kann verkalken. Im Bereich der Corticalis breitet sich die Geschwulst in den *Haversschen Kanälen* aus. In der Umgebung des Tumorherdes ist das Mark fibrös umgewandelt. Die Metastasen haben den gleichen Bau wie der Primärtumor.

Da, wie erwähnt, der mikroskopische Bau eine ausschlaggebende Bedeutung für die Kennzeichnung der Geschwülste haben kann, erhebt sich die Frage, ob das geschilderte histologische Bild für das *Ewing-Sarkom* charakteristisch ist, ob man z. B. allein auf Grund eines histologischen Schnittes die Diagnose stellen kann. *Borak* hat diese Frage verneint mit der Begründung, daß das *Ewing-Sarkom* histologisch anderen „Rundzellsarkomen“ völlig gleiche. Nun entspricht dem Wort „Rundzellsarkom“ durchaus nicht eine histologisch und klinisch wohl begrenzte Geschwulstgruppe. Das Wort besagt nur, daß eine Geschwulst vorliegt, die aus rundlichen Zellen besteht und keine weiteren brauchbaren histologischen Kennzeichen hat. Dieser Name bedeutet also eine Resignation; er ist ein vorläufiger Behelf, der nach weiterer Forschung vielleicht ganz entbehrlieblich wird. Eine Beschränkung auf das Wort Rundzellsarkom oder ein ähnliches, neugeschaffenes, kann demnach niemals zu einer histologischen Begriffsbildung führen. Das oben geschilderte Bild enthält freilich fast nichts, was eine sichere Abgrenzung gegen andere wenig differenzierte Geschwülste, z. B. unreife Lymphosarkome, gestatten würde. Ein guter Anhaltspunkt ist die alveoläre Anordnung der Geschwulstzellen, die aber auch auf größeren Strecken

fehlen kann; und schließlich glaubt man die Zellen doch wiederzuerkennen, wenn man eine Reihe von Fällen untersuchen kann. Solche Merkmale reichen aber für eine histologische Begriffsbestimmung nicht aus.

Es hat auch nicht an Versuchen gefehlt, das *Ewing*-Sarkom histologisch besser zu kennzeichnen. Mit solchen Feststellungen oder Auffassungen ist stets auch eine entsprechende Vorstellung über die Histogenese verbunden und meist wird danach dann eine Bezeichnung gewählt. *Ewing* hält die Tumorzellen für Endothelien und stellt ein „diffuses Endotheliom“ oder „endotheliales Myelom“ dem solitären Angioendotheliom und den multiplen Endotheliomen an die Seite. In einer Arbeit aus dem Jahre 1924 ist als möglicher Mutterboden das Endothel der perivaskulären Lymphräume angegeben. *Connor* übernimmt die *Ewing*-sche Einteilung in ihren Grundzügen, er unterscheidet: 1. ein Angioendotheliom, 2. ein diffuses Endotheliom und 3. eine reticuläre Form. Ein vergleichbares normales Gewebe findet *Connor* im reticuloendothelialen System. Der Ausgangspunkt der Geschwülste könnten demnach die im Knochen vorhandenen Teile des RES sein, also die Endothelien der Knochenmarkscapillaren, sowie das reticuläre Gerüst des Marks. Zu ähnlichen Schlüssen kommt *Oberling*, der die *Ewing*-Sarkome, zusammen mit *Raileanu*, unter die Reticulosarkome einreihet. Er unterscheidet ein „undifferenziertes Reticulosarkom“ und als höher entwickelte Tumorformen das „differenzierte Reticulosarkom“, das „Reticuloendotheliom“, das „Reticulolymphosarkom“ sowie weiterhin hämatopoetische Entwicklung, erythroplastische und myelocytäre Differenzierungen. *Geschickter* und *Copeland* fassen das *Ewing*-Sarkom als „primäres Lymphom“ des Knochens auf.

Zu all diesen histologischen Deutungen und Beobachtungen kommen die von uns festgestellten Rosetten hinzu.

Beschreibung der Fälle.

I. E. Bra. (E. Nr. 77/37, Path. Inst. d. Univ. Berlin). 23jähriges ♀.

Vorgeschichte: Im Mai 1936 plötzlich starke Schmerzen im rechten Bein. Arzt verordnet Plattfußeinlagen. Beschwerden verschwinden. Im Juli 1936 erneut heftigste Schmerzen in re. Oberschenkel, Bewegungsunfähigkeit. Ärztliche Diagnose: Ischias. Nach 10 Tagen Abklingen der Beschwerden, Bewegung wieder gut. 8 Tage später erneuter Schmerzanfall, Temperatur stets erhöht bis 38°. Behandlung mit Bädern und Wärme. Gewichtsabnahme 12 kg. Von Oktober bis Mitte November beschwerdefrei. Dann wieder Schmerzanfall, ebenfalls im Dezember. Nun Röntgenaufnahme und Einweisung in die Chirurgische Klinik der Charité.

Klinischer Befund und Verlauf: Reduzierter EZ und KZ. Am re. Oberschenkel ist durch die Muskeln eine spindelige Aufreibung im mittleren Drittel des Femurs zu tasten, davon ist nur eine umschriebene Stelle druckschmerhaft. Das Röntgenbild zeigt in der oberen Femurhälfte eine spindelige Verdickung der Corticalis, wobei diese eine streifige Aufsplitterung erkennen lässt; an der Außenseite zwiebelschalenartige periostale Knochenneubildung; die Knochenstruktur in dem befallenen Abschnitt ist fleckig, verwaschen. — Temperatur zwischen 36,6 und 37,4°. Blutsenkung 20/40. Wa.R. Ø. Im Urin Eiweiß, Zucker, Urobilinogen Ø, Sediment

o. B. S400 weiße Blutkörperchen. — Vorläufige Diagnose: Chronische unspezifische Osteomyelitis. Zur vollständigen Klärung Probeexcision. Bei der Operation entleert sich nach Durchtrennung des Periosts „gelblicher, mit Fibrin durchsetzter Eiter“. Der Knochen wird als sehr hart und spröde geschildert, in der Markhöhle „kein Eiter“. Die histologische Untersuchung ergibt *Ewing-Sarkom*. Es wird eine Umkipplastik vorgenommen. Verlauf zunächst gut, dann Vereiterung der Operationswunde, Nekrosen am Stumpf, Sepsis. Tod am 4. 4. 37.



Abb. 1a u. b. Fall 1: Operationspräparat des *Ewing-Sarkoms* am Femurknochen im makroskopischen (a) und röntgenologischen (b) Bild.

Sektionsdiagnose: S.-Nr. 427/37 Pathologisches Institut der Universität Berlin (Auszug). Allgemeininfektion, ausgehend vom nekrotischen und gangränösen Oberschenkel-Hautmuskellappen nach Umkipplastik wegen Sarkom des re. Oberschenkels. Infektiöse erweichte Milzschwellung. Frische verrucöse Endokarditis der Mitral- und Aortaklappen. Retro-ösophageale und -pharyngeale Phlegmone. Soor der Speiseröhre. Leichte Cystopyelitis. Pseudomembranöse Proktitis. Decubitus über dem Kreuzbein.

Makroskopischer Befund an dem operativ entfernten Oberschenkelknochen: Auf einem Sägeschnitt (Abb. 1a) findet man am oberen Ende des Femurschaftes einen spindeligen, fast faustgroßen Tumor aus einem weichen, grauweißlichen, einformigen Gewebe mit spärlichen, schmalen, weißlichen Septen. Die Hauptmasse

der Geschwulst liegt mantelförmig um den Knochen, vor allem lateral. Die Compacta ist bis auf das Doppelte verdickt und zeigt eine feine Längsstreifung, an einer Stelle lateral ist sie durch einen 1,5 cm breiten Bezirk aus Tumorgewebe unterbrochen; an ihrer Außenseite, besonders am medialen oberen Ende des Tumors, erkennt man im Geschwulstgewebe feine, schalenartig übereinanderliegende Knochenlamellen. Die Markhöhle ist auf eine Strecke, die der Ausbreitung des Tumors um den Knochen entspricht, von Geschwulstmassen ganz ausgefüllt. Das Röntgenbild des Operationspräparates zeigt noch klarer die Züge des typischen *Ewing-Sarkoms* und ist deshalb in Abb. 1 b wiedergegeben.

Mikroskopischer Befund. Verschiedene Stellen aus dem Operationspräparat. Serienschnitte. Färbung: Hämatoxylin-Eosin, Masson, Azan, Foot, Kossa, Gram.

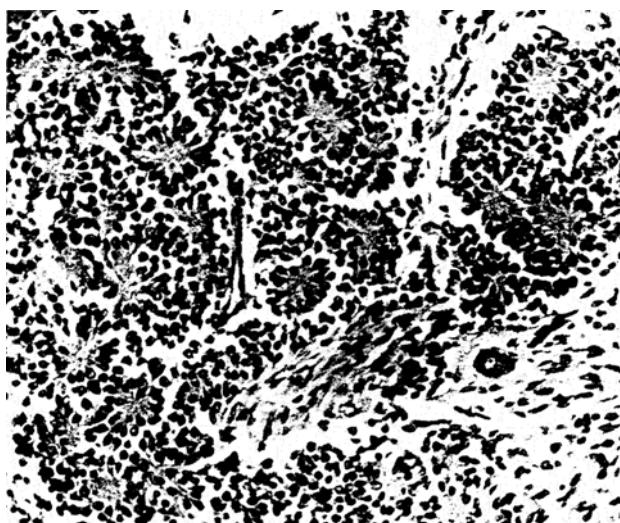


Abb. 2. Fall 1: Übersicht über eine rosettenreiche Geschwulstpartie.
(Färbung nach *Masson*, Vergr. 1:150.)

Man sieht ein zellreiches Geschwulstgewebe, welches Muskulatur und Bindegewebe infiltrierend durchwählt; es wird manchmal durch feine Bindegewebssepten in kleine Ballen unterteilt. Die Geschwulstzellen liegen oft dicht ohne erkennbare Zellgrenzen in einem feingekörnten Symplasma. An anderen Stellen ist der Zellverband aufgelockert, man findet einzeln liegende keulenförmige oder ovale Zellen, die teilweise durch dünne Ausläufer in Verbindung stehen, deutlich netzartige Verbände treten jedoch nicht auf. Die Kerne sind meist rundlich oder plump-oval, das Chromatin liegt in Körnern und kleinen Schollen, die sich oft entlang der Kernmembran aufreihen; kein deutlicher Nucleolus.

Häufig, besonders in den jüngsten Geschwulstpartien, sind rosettenartige Bildungen (Abb. 2 u. 3). Die Zellen stehen hier um einen kleinen, runden Raum von etwa 25–35 μ Durchmesser, welcher von einer Substanz erfüllt ist, die sich farberisch wie das Protoplasma der Zellen verhält, sie zeigt auch dieselbe feine Körnelung. In seiner Mitte liegt häufig ein kurzes, plumpes Stäbchen oder Tröpfchen, das bei *Masson*-Färbung im Gegensatz zu der violetten Umgebung leuchtend blau wird, daneben liegen noch kleinere, dunkelviolettfarbene Körner. Bei stärkster Vergrößerung bemerkt man außerdem oft in dem ganzen Raum ein Gewirr feinster

kurzer kollagener Fasern. Die Geschwulstzellen stehen radiär um diesen Raum, sie haben eine keulenförmige Gestalt. Der Kern liegt exzentrisch, vom Zentrum der Rosetten abgewandt und ist kaum noch von einer dünnen Protoplasmahülle umgeben, die Hauptmasse des Zelleibes bildet entweder einen kurzen kegelförmigen Fortsatz nach dem Innern der Rosetten zu, welcher sich durch seine intensive violette Farbe gut von der Umgebung absetzt; oder er formt einen etwas weniger dichten, schwanzförmigen Fortsatz, der nach dem Rosettenzentrum zu spitz ausläuft und sich verliert. Neben diesen beiden Zellarten sieht man in den Rosetten noch polygonale Zellen, deren Cytoplasma sich kaum abgrenzen läßt und kleinere, ebenfalls nicht abgrenzbare mit dichtem, dunklem Kern. Der Kern ist sonst wie

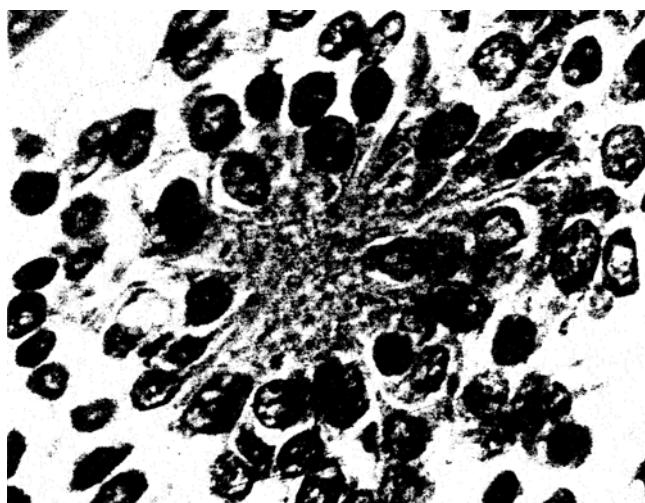


Abb. 3. Fall 1: Detailbild einer Rosette bei starker Vergrößerung. Die im Text beschriebenen feinsten Fasern und Tröpfchen des Rosettenzentrums sind in der Abbildung nicht zu erkennen.

schon oben beschrieben. Auf Serienschnitten kann man feststellen, daß die Rosetten rundliche oder kurz-ovale Gebilde sind, die allseits von Zellen umgeben werden. Sie stehen manchmal miteinander, aber nicht mit dem Stroma in Verbindung.

Bei Färbung nach *Foot* finden sich in oder um die Rosetten nie versilberbare Fasern, sondern nur im Zusammenhang mit dem Stromabindegewebe und den Gefäßen. Die Silberfasern splittern sich manchmal zwischen den Tumorzellen auf; die Beziehung zum Stromagerüst ist aber immer deutlich. Gefäße sind in geringer Zahl vorhanden. Meist handelt es sich um Capillaren mit einer von den Tumorzellen deutlich unterscheidbaren Endothelauskleidung. In größeren Stroma-balken liegen auch weiter entwickelte Gefäße.

2. Ad. G., E.-Nr. 1421/40, 12jähriges ♀.

Vorgesichte: Vor 8 Wochen ohne äußere Ursache plötzlich Anschwellung des li. Oberschenkels über dem Knie unter ziemlich starken Schmerzen, keine Rötung, Abklingen der Erscheinungen innerhalb von 3 Tagen unter feuchten Umschlägen. Vor 5 Wochen wiederum schmerzhafte Schwellung, die in wenigen Tagen zurückgeht. Vor 14 Tagen brachte die Mutter das Kind zum Arzt, weil ihr das schlechte Ausssehen des Mädchens auffiel; der Arzt findet noch eine Schwellung, diagnostiziert

anfänglich eine Sehnenzerrung und veranlaßt dann, als die Schwellung nicht zurückgeht, eine Röntgenaufnahme und Überweisung in die Klinik. In dieser ganzen Zeit wurde nie Fieber beobachtet, die Beschwerden bestanden in Schmerzen auf Druck und beim längeren Stehen.

Klinischer Befund und Verlauf: Mäßiger EZ und KZ. Li. Oberschenkel: Verdickung im distalen Drittel, Haut darüber heiß, nicht gerötet, nur eine kleine, laterale Stelle ist druckschmerhaft. In der Tiefe ist eine höckerige, harte

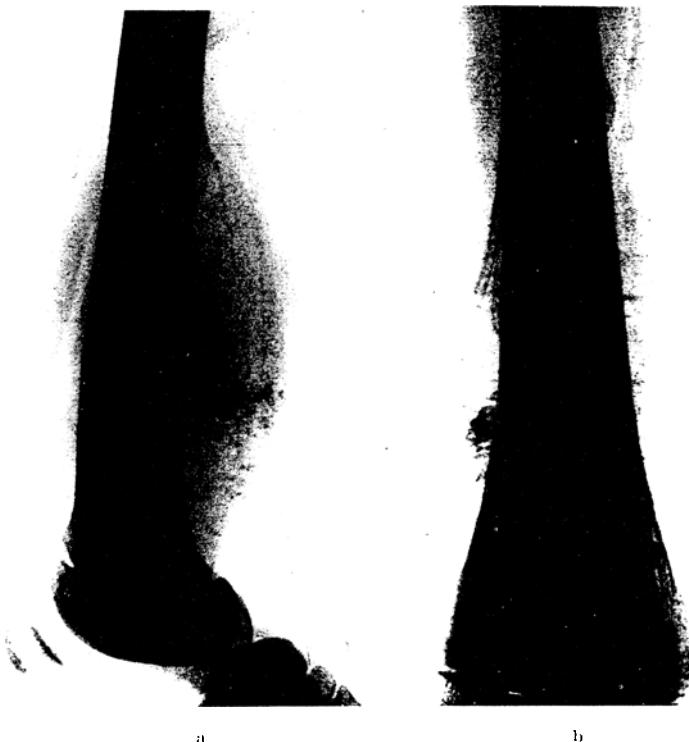


Abb. 4a u. b. Fall 2: Wiedergabe des klinischen Röntgenbildes.

Schwellung fühlbar, beim Verschieben der Weichteile darüber knirschendes Reiben. Temperatur zwischen 36,6 und 37,5°, Blutsenkung 87/111, Wa.R. \pm . Urin: Eiweiß, Zucker \pm . Röntgenbild (Abb. 4): Um das untere Drittel des Femurs liegt ein spindelförmiger 6 × 13 cm großer Schatten, dessen untere Grenze an der Epiphysenfuge ist. In dem Schatten liegen körnige, zum Teil zusammenfließende Aufhellungen, daneben deutliche Spiculae, am oberen Ende der Spindel sind kurze, zwiebelschalenhähnliche, periostale Knochenlamellen. Die Corticalis zeigt im Bereich des Spindelschattens verwaschene feinfleckige Aufhellungen und eine Verbreiterung und geringe Aufreibung; die Spongiosazeichnung in der Markhöhle ist undeutlich. Die Grenze der Compacta zum Weichteilschatten ist unscharf. Auf Grund der röntgenologischen und klinischen Diagnose eines Sarkoms wird eine Ablatio femoris vorgenommen; der Femur wird dabei 3 Querfinger über der oberen Grenze des Tumors durchtrennt. Entlassung 4 Wochen nach der Operation in gutem Zustand.

Makroskopischer Befund am Operationsmaterial: Das nachträglich beschaffte Material besteht aus einem pflaumengroßen Stück aus dem Weichteiltumor, es zeigt unter einer fascienartigen, 2 mm dicken Membran ein grauröthliches, morsesches, strukturloses Gewebe. Verschiedene Stellen gelangen zur histologischen Untersuchung.

Mikroskopischer Befund: Verschiedene Stellen, Serienschnitte, Färbungen wie unter 1, nur Versilberung nach Pap.

Das histologische Bild gleicht weitgehend dem unter 1. beschriebenen, nur die Anordnung in Alveolen ist weniger deutlich. Die Rosetten sind auch hier häufig zu sehen. Man hat aber den Eindruck, daß der ganze Gewebsverband hier etwas gelockert ist und so sind auch die Rosetten oft etwas verzerrt, die Zellen stehen nicht immer schön radiär. Die auffallenden keulenförmigen und geschwänzten Zellen lassen sich leicht auffinden, ihr Protoplasma hat ebenso wie das Material im Zentrum der Rosetten bei Masson-Färbung einen mehr bläulichen Ton (unabhängig von der Färbetechnik). Deshalb treten die blauen Schollen nicht gut hervor und sind schlecht von dem umgebenden, hier nun ebenfalls bläulichen, feinscholligen Material abzugrenzen. Die lockeren Geschwulstteile zeigen oft netzartige, zusammenhängende Zellen, argentophile Fasern sind in diesen Teilen nicht häufiger als sonst. Größere Partien des Gewebes sind im Untergang begriffen, der Gewebsverband ist aufgelöst, die Zellen liegen einzeln, ihr Kern ist verklumpt. In der Nähe solcher Bezirke liegen Blutergüsse. Die „peritheliomartige“ Anordnung ist in den nekrotischen Teilen schön zu sehen.

3. Wo. A., Nr. d. Chir. Klinik 13203. 33jähr.

Vorgeschichte: Seit August 1932 geringe ziehende Schmerzen im li. Unterschenkel, abends ist der Knöchel etwas angeschwollen. Der Patient beachtete die Beschwerden wegen ihrer Geringfügigkeit nicht weiter. Anfang November 1932 tritt eine kleine, harte Verdickung am oberen Ende des li. Schienbeines auf, die aber auch keine größeren Schmerzen macht. Vom Arzt mit Einreibungen und Lichtbädern behandelt. Als die Anschwellung größer wird, Einweisung in die Chirurgische Klinik der Charité im Februar 1933.

Klinischer Befund und Verlauf: Guter EZ und KZ. An der Innenseite der li. Tibia ist etwa 3 Querfinger unter dem Gelenkspalt ein über hühnereigroßer Tumor zu tasten, der in Zusammenhang mit dem Knochen steht und in Tibianähe von knochenharder, weiter außen von prallelastischer Konsistenz ist, kein Druckschmerz. Distal vom Tumor geringes Ödem. Temperatur zwischen 36,6 und 36,8°. Urin: Eiweiß schwach pos., Zucker ♂, Sediment o. B.

Röntgenbild (Abb. 5): Das obere Drittel der Tibia ist mit Ausnahme der Epiphyse leicht aufgetrieben; die Corticalis ist in diesem Bereich lamellär aufgelockert; die Markhöhle ist verbreitert, in ihr liegt eine unscharf streifig gezeichnete Verschattung, welche ohne rechte Grenze in die Rinde übergeht. Die Außenseite des Knochens zeigt unregelmäßige, flache, höckerige Auflagerungen. Um diesen ganzen veränderten Knochenbereich liegt ein spindeliger, unscharf abgesetzter Weichteiltumor.

Bei der Probeexcision findet man um den Tumor eine derbe Kapsel, das Tumorgewebe ist weißlich, markig. Die histologische Diagnose lautet: großzelliges Rundzellsarkom.

Der Patient willigt in die vorgeschlagene Amputation nicht ein. Unter Röntgenbestrahlung wird der Tumor schon nach wenigen Tagen allmählich kleiner. Bald bildet sich über der Geschwulst eine Ulceration der Haut, die größer wird. Schließlich wird ein Ablatio femoris vorgenommen. Nach der Operation zunächst guter Verlauf. Bald aber treten Metastasen im Becken und im Kiefer, dann auch in der Pleura auf, die ebenfalls auf Bestrahlung gut reagieren. Rasch zunehmende Verschlechterung und dann Entlassung auf Wunsch der Angehörigen.

Mikroskopischer Befund: Das histologische Bild ist ganz das gleiche wie in den schon beschriebenen beiden Fällen. Die Kerne haben etwas weniger Chromatin, die Rosetten sind leicht erkennbar. In diesem Fall ist eine radiäre Anordnung der Geschwulstzellen auch um kleine quergeschnittene Stromabalkchen, oft mit einer Capillare im Zentrum, besonders deutlich. Von den eigentlichen Rosetten lassen sich diese Bildungen aber gut unterscheiden.



Abb. 5a u. b. Fall 3; Wiedergabe des klinischen Röntgenbildes.

4. Rie. A., E.-Nr. 2272/40, 30jähriger ♂.

Vorgesichte: Ende Mai 1937 plötzlich Erbrechen, welches sich nach einigen Tagen wiederholt und dann fast täglich auftritt. Kopfschmerzen. Unsicherheit beim Gehen. Sprachstörung. Einweisung in die Neuro-chirurgische Klinik der Universität Berlin.

Klinischer Befund und Verlauf: Neben den oben genannten Erscheinungen bestehen eine beiderseitige Abduzensparese, geringe quantitative Hyposmie links. Bei der Arteriographie findet man einen linksseitigen frontalen Tumor. Das Ergebnis der Röntgenuntersuchungen spricht für Meningom, die Anamnese für malignes Gliom. Bei der Operation am 20. 7. 37 wird ein kleinfäustiger Tumor entfernt, der vom li. Keilbeinflügel ausgeht, in die Fissura Sylvii eingewachsen ist und zur Hälfte in der vorderen, zur anderen Hälfte in der mittleren Schädelgrube liegt. Der Tumor wird vollständig entfernt. Ungestörter postoperativer Verlauf. — Am 4. 1. 39 Wiederaufnahme. Der Patient hatte in der Zwischenzeit wieder gearbeitet. In der letzten Zeit pralle Vorwölbung in der linken Schläfengegend,

Erbrechen. Operation am 9. 1. 39. Entleerung einer apfelgroßen, mit gelber Flüssigkeit gefüllten Höhle im alten Operationsgebiet. Entfernung eines wahnußgroßen Tumors, der an der basalen Dura, etwa am Übergang der Temporalschuppe zum kleinen Keilbeinflügel sitzt und als Meningocrest angesprochen wird. Röntgentiefenbestrahlung der Tumorgegend. Berufsfähig entlassen am 1. 3. 39. Wieder-aufnahme am 21. 5. 40. Völliges Wohlbefinden bis Januar 1940, dann zunehmender Exophthalmus links, Verlust der Sehkraft. Spannungsgefühl in diesem Auge, sonst keine Beschwerden. In der Universitäts-Augenklinik Berlin, Ziegelstraße, Exenteratio orbitae, ein blutreicher Tumor kann nicht vollständig entfernt werden. Am 9. 10. 40 Rezidivoperation. Entlassung.

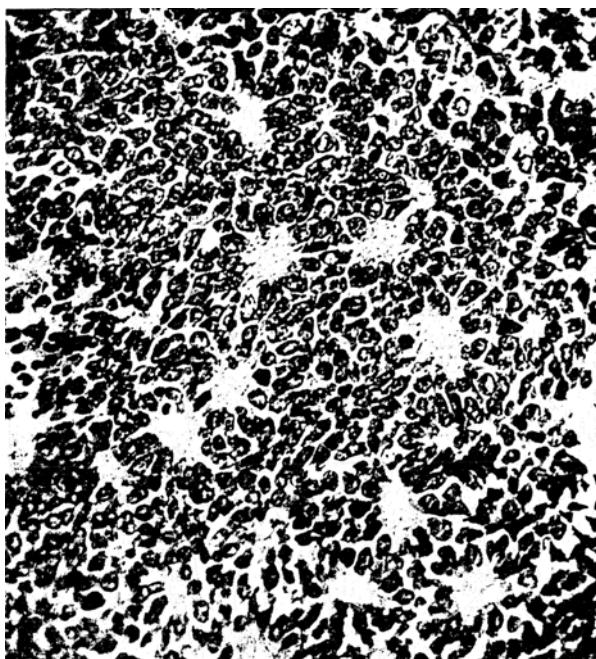


Abb. 6. Fall 4: Rosettenreiche Geschwulstpartie.
(Färbung nach Masson, Vergr. 1 : 270.)

Mikroskopischer Befund: An Material stehen Paraffinblöcke von dem 1. Tumor und von dem Rezidiv in der Augenhöhle zur Verfügung. Färbungen wie unter 1. und 2., Serienschnitte. Der erste Tumor bietet ein von den bisherigen Geschwülsten verschiedenes Bild: in einem engmaschigen Netzwerk von Stroma-faserbündeln liegen dichte Zellhaufen, in denen die einzelnen Zellen sich nicht abgrenzen lassen, so daß ihre Form nicht erkennbar ist. Die Kerne zeigen nichts Neues. Die Geschwulst ist sehr gefäßreich, Rosetten fehlen hier. — An der histologischen Zusammengehörigkeit des Rezidivtumors mit den bisher beschriebenen 3 Fällen kann dagegen kein Zweifel sein. Der alveolare Aufbau ist deutlich, die Merkmale von Zelleib und -kern sind dieselben. Die Rosetten sind besonders schön darstellbar (Abb. 6). Die blauen Schollen in ihrem Zentrum fehlen, dafür treten ähnlich geformte Gebilde auf, die um ein bei Masson-Färbung rotes Zentrum einen feinen, franzigen, blauen Saum haben. Das zarte, blau färbbare Fibrillennetz ist nicht

deutlich zu sehen, kleine Stücke von blau färbbaren Fasern treten dagegen öfter auf. Weiterhin sieht man wieder die dunkelviolettfärbbaren Körner. Das Rosettenzentrum erscheint häufig schaumig. -- Größere Teile der Schnitte zeigen nekrotisches, durchblutetes Gewebe. Die untergehenden Zellen am Rand solcher Bezirke haben die verschiedensten Formen und mischen sich mit Blut- und Markzellen.

5. Ro. K., Nr. P. R. 10. 3. 41, 30jähriger J.

Vorgeschichte: Seit 3 Jahren hat der Patient eine Geschwulst an der li. großen Zehe. Jetzt wurde er zum Militärdienst eingezogen und anscheinend wegen der Geschwulst wieder entlassen. Der Patient kommt in das Kreiskrankenhaus Orteburg, weil das Gewächs ihn beim Anziehen der Schuhe belästigt.

Klinischer Befund und Verlauf: Guter EZ und KZ. An der Spitze der li. großen Zehe findet sich eine weiche, pflaumengroße Geschwulst, die ungefähr in Markstückgröße an der Vorderseite ulceriert ist. Am Nagel und an den Gelenken der Zehe keine Besonderheiten. Temperatur 36,6°. Urin o. B. Operation: Die Geschwulst wird umschnitten und abgetragen, da der Hautdefekt zu groß ist, muß das Endglied der Zehe entfernt werden. Langsame Wundheilung. Eine Röntgenaufnahme zeigt, daß das Grundglied der Zehe frei von Veränderungen ist. Nach 4 Wochen ist die Wunde bis auf einen kleinen Rest verheilt, Entlassung in ambulante Behandlung.

Makroskopischer Befund am Operationsmaterial: Der abgetragene Tumor ist pflaumengroß, größtenteils von Haut bedeckt, an einer Seite ist diese in einem größeren Bezirk geschwürig zerfallen, an der gegenüberliegenden Seite erkennt man die Abtragungsstelle; hier liegt stellenweise Geschwulstgewebe zutage, das bei der Abtragung durchtrennt wurde. Der Tumor reichte also in tiefere Schichten, so daß ein Zusammenhang mit dem Knochen des Zehenendgliedes wahrscheinlich wird. Auf dem Schutt erweist sich das Geschwulstgewebe als einförmig, hellweißlich, ziemlich fest.

Mikroskopischer Befund: Färbungen und Schnitte wie oben. Das histologische Bild gleicht dem der bisher beschriebenen Geschwülste, am meisten dem Fall 2. Auch hier nimmt das Zentrum der Rosetten bei Masson-Färbung einen mehr bläulichen, stellenweise sogar leuchtend blauen Ton an und auch das Protoplasma der Zellen ist bläulich gefärbt. Die Schollen und Tröpfchen sind leicht zu finden, sie liegen nicht nur in den Rosetten, sondern auch hier und da außerhalb zwischen den Kernen. Man hat manchmal den Eindruck, daß sie als Sekretropfen im Protoplasma liegen, die Zellgrenzen sind aber zu undeutlich, um genauere Angaben machen zu können. Das Zellbild ist im Ganzen etwas einförmiger, die meisten Kerne sind groß und rundlich, die langgeschwänzten Zellen sind spärlich, häufiger die plump keulenförmigen. Wie erwähnt, sind die Rosetten ähnlich wie bei dem Tumor Nr. 2 nicht so deutlich wie in den übrigen Fällen.

Besprechung der Natur der Rosetten.

Wir haben also in 5 Knochensarkomen eine rosettenartige Struktur beobachtet. Von kleinen, wohl un wesentlichen Unterschieden abgesehen, boten die Rosetten stets das gleiche Bild: Eine Gruppe radiär gestellter Zellen wendet ihr Plasma dem Rosettenzentrum zu, das aus einer plasmaartigen, feingekörnten Masse besteht. Man findet darin feinste kollagene Fäserchen und tropfenförmige Abscheidungen, aber keine versilberbaren Reticulinfasern. Die Bildungen wurden ausschließlich in Fällen gesehen, die, wie Fall 1 und 2, das volle Bild des Ewing-Sarkoms bieten, oder deren histologischer Bau diese Diagnose nahelegt.

Die Angaben in der Literatur über das Vorkommen rosettenartiger Bildungen in Knochengeschwülsten sind spärlich. *Oeser* erwähnt einen Fall, der klinisch, röntgenologisch und auf Grund seiner Strahlenempfindlichkeit die Diagnose „*Ewing-Sarkom*“ wahrscheinlich machte. Die histologische Untersuchung an Punktionsmaterial führte wegen der Rosetten zur Vermutung eines neuroektodermalen Tumors. Ob eine von *Engelbreth-Holms* unter der Überschrift „A case of Neuroepithelioma in an Toe“ beschriebene Geschwulst hierher gehört, ist trotz weitgehender Ähnlichkeit mit unseren histologischen Bildern fraglich, weil im Zentrum der Rosetten dort ein Lumen beschrieben und abgebildet wird, weiterhin der Tumor nur wenig strahlenempfindlich ist und auch die Art der Metastasierung unter Verschonung des Skelets nicht für das *Ewing-Sarkom* typisch genannt werden kann. Eine Arbeit von *Willis* aus dem Jahre 1940 mit dem Titel „Metastatic neuroblastoma in bone, presenting the *Ewing*-syndrome, with a discussion of *Ewing-sarcoma*“ war mir wegen der Kriegsverhältnisse nicht zugänglich. Es ist zu vermuten, daß der Verfasser ähnliche Bildungen wie wir beobachtet hat¹. *Herzog* erwähnt Rosetten bei seinen Fällen von *Ewing-Sarkom*, hält sie aber für das Ergebnis der Anordnung von Geschwulstzellen um Fasern und Gefäße des Stromas. *Connor* findet in *Ewing-Sarkomen* „rosettenähnliche Figuren“, welche Blut oder andere Flüssigkeit im Zentrum enthalten. *Melnik* bringt in einer Arbeit über die Histogenese des *Ewing-Sarkoms* ein Mikrofoto mit schönen Rosetten, erwähnt sie in der Beschreibung aber nicht. Ebenfalls ein Bild von einer rosettenhaltigen Geschwulstpartie ohne Erwähnung der Rosetten im Text gibt *Coley*.

Diese kleine Zusammenstellung läßt vermuten, daß die rosettenartigen Figuren häufiger in *Ewing-Sarkomen* gefunden werden können, wenn einmal die Aufmerksamkeit darauf gelenkt ist. Wenn man nach einer vergleichbaren Bildung in anderen Geschwülsten sucht, wird man allein in den Neuroepitheliomen und Medulloblastomen, bzw. Sympathicoblastomen und Gliomen der Retina ähnliche Strukturen finden. Wie der von *Oeser* veröffentlichte Fall und vielleicht auch die Arbeit von *Willis* zeigen¹, wurden Knochentumoren vor allem wegen der Rosetten als primäre oder metastatische Neuroblastome aufgefaßt.

Gegen diese Annahme kann man verschiedene Gründe anführen:

1. Den Sitz der Geschwülste im Knochen. Selbst bei ganz vorbehaltloser Anwendung der Keimversprengungstheorie ist das Auftreten von solchen primitiven Zellen des Zentralnervensystems oder des sympathischen Nervenapparates im Knochen kaum erklärlich. Es wurden auch noch nie derartige Tumoren im Knochen sicher beobachtet. *Engelbreth-Holm* nimmt in seinem Fall den Ursprung der Geschwulst von einem peripheren Nerven an, konnte das aber wegen der ausgedehnten Zerstörungen der Zehe nicht nachweisen.

¹ S. Anmerkung S. 774.

2. die offensichtliche organische Beziehung der Zellen in unseren Geschwülsten zu dem Rosettenzentrum, welche sich besonders in der Art des Auslaufens der langen Zellfortsätze darstellt. In den Medullo-, Retino- und Sympathicoblastomen findet man dagegen eine Zellbrut, in der die Kerne sich in Rosettenform stellen, ähnlich wie in den Neurofibromen in Schleifen und Wirbeln.

3. das völlige Fehlen eines Lumens im Zentrum unserer Rosetten. Bei den Neuroepitheliomen sind mehr oder minder deutlich drüsenschlauchartige Räume von den Zellen umgeben.

4. das Vorhandensein der feinen kollagenen Fasern und der Schollen und Tropfen im Zentrum der Rosetten unserer Geschwülste. In den rosettenhaltigen, neuroektodermalen Tumoren gibt es keine entsprechenden Bildungen.

Die Möglichkeit, daß es sich bei unseren Geschwülsten um Metastasen handelt, kann man mit ziemlicher Sicherheit ausschließen:

1. sind Metastasen außerhalb des Liquorraumes bei primären Gehirn- oder Rückenmarksgeschwülsten eine außerordentliche Seltenheit.

2. verfügen wir über einen vollständig sezierten Fall und

3. bietet keiner der anderen Fälle klinisch irgend ein Anzeichen für einen anderweitigen Primärtumor. In dem Fall 4, wo der Tumor im Schädel saß, wurde vom Operateur die Diagnose Meningom gestellt, daraus und aus den übrigen Angaben über Sitz und Ausbreitung des Tumors kann man wohl folgern, daß eine vom Gehirn ausgehende Geschwulst nicht vorlag.

Den Einwand, daß es sich bei den Rosetten um eine Zellanordnung um nekrotische Massen handelt, kann man leicht zurückweisen: die Rosetten liegen in den am besten erhaltenen Geschwulstpartien; das feine Fasernetz im Zentrum kann man nicht als Rest untergegangenen Gewebes auffassen (eher vielleicht die bei Masson-Färbung blauen bzw. dunkelvioletten Schollen); die Zellen stehen, wie erwähnt, in einer lebendigen Verbindung mit dem Rosettenzentrum.

Blut oder andere Flüssigkeit, wie sie Connor im Zentrum seiner rosettenähnlichen Bildungen gesehen hat, war in unseren Rosetten nie nachzuweisen. Die von Herzog beobachtete rosettenartige Anordnung der Geschwulstzellen um Stromaausläufer und Gefäße haben wir auch gesehen; auf Serienschnitten ließ sich jedoch nachweisen, daß die eigentlichen Rosetten rundliche oder ovale Gebilde sind, die nirgends Anschluß an das Stroma haben.

Es wurde versucht, vergleichbare rosettenartige Strukturen in normalen Geweben zu finden. Im postembryonalen Organismus gibt es nichts Derartiges. Es lag nahe in der radiären Anordnung der Zellen um ein Zentrum, in dem feine kollagene Fasern und nach Art der kollagenen Substanz färbbare Tröpfchen auftreten, einen verzerrten Versuch zur Knochenbildung zu vermuten und das gesunde Vorbild

dieses Geschehens im Verlauf der Knochenentwicklung zu suchen. Der Freundlichkeit von Herrn Prof. *Stieve*, Berlin, verdanke ich die Erlaubnis zur Durchsicht einer Reihe von Präparaten, die in Serienschnitten die erste Knochenanlage im Kiefer eines 4,8 cm und eines 7,0 cm langen menschlichen Embryos zeigen. Grundsätzliche Unterschiede zwischen der Entstehung des enchondralen und periostalen, des grob- und feingebündelten Knochens, zwischen primärer, bindegewebiger und sekundärer Verknöcherung bestehen bekanntlich nicht. Es war nun festzustellen, daß vergleichbare „Rosetten“ bei der embryonalen Knochenbildung nicht auftreten. Bei günstigen Schnittrichtungen stehen wohl die Osteoblasten radiär um ein neugebildetes Knochenbalkchen, aber dann ist im Zentrum schon primäre Knochensubstanz in größerer Menge vorhanden. Wo am Wachstumsrand einer Knochen-Spanne ähnlich feine Fäserchen erscheinen, wie im Zentrum unserer Rosetten, liegen die Zellen ganz ungeordnet. Für die kollagenen Tröpfchen und die feinen Körner ergab sich nichts Vergleichbares. Eine gewisse Ähnlichkeit zwischen den geschwänzten Geschwulstzellen und manchen Formen der Osteoblasten ließ sich aber immerhin feststellen. Wenn man aus dem undifferenzierten Mesenchym auf ein junges Knochenbalkchen zukommt, so sieht man zunächst, daß die Zellen dichter stehen, aber in der Form noch den sternförmigen mesenchymalen Zellen ähnlich sind, nur ist der Zelleib größer. Zwischen diesen Zellen treten die ersten feinen Fäserchen auf. Später verdichtet sich das Protoplasma und lagert sich an einen Pol der Zelle. Der Kern ist rundlich oder oval, das Chromatin liegt in feinen Schollen, oftmals an der Kernmembran aufgereiht; ein Kernkörperchen ist meist vorhanden. Nachdem zwischen diesen Zellen die ersten dickeren Balkchen von unverkalkter Knochengrundsubstanz erschienen sind, liegen den letzteren Zellen an, welche den geschwänzten Geschwulstzellen ähnlich sind, sie haben wie diese einen exzentrischen Kern und einen langgezogenen, schwanzförmigen Protoplasmaleib, der dem Knochen zugewendet ist. Diese Zellen sind etwas größer als die vorhergegangenen Formen, die Kernstruktur ist dieselbe. Eine besondere Gruppierung tritt auch bei diesen Zellen nicht auf; wo mehrere Zelllagen übereinander liegen, kommt ein kornährenartiges Bild zustande. Dem dickeren Teil des Knochenbalkchens liegen dann Zellen auf, die kleiner sind, länglich, zylindrisch, einen in der Mitte liegenden Kern und ein stärker färbbares, mehr homogenes Protoplasma haben. Manchmal sieht man die bekannte juxta-nucleäre Vakuole. Die Osteoblasten sind also eine sehr wandlungsfähige Zellart¹.

¹ Einen Beitrag zu der Frage, ob die erste Knochensubstanz aus dem Protoplasma der Osteoblasten (*Lubosch, Stump, Lang*), aus einem Exoplasma (*Mollier, Hartmann*) oder nach Art einer Ausfällung aus der Gewebsflüssigkeit unter Einwirkung einer von den Osteoblasten gelieferten Substanz (*Weilenreich, Lerche, Policard*) entsteht, kann man auf Grund der Rosetten in den Geschwülsten nicht liefern.

Die ausgesprochene Vermutung, es könnte sich bei der Rosettenbildung um einen krankhaften, steckengebliebenen Versuch zur Knochenbildung handeln, kann man also nur durch die Feststellung stützen, daß im Zentrum der Rosetten oft ähnlich wie bei der embryonalen Knochenbildung feine kollagene Fäserchen auftreten und durch die Tatsache, daß die Zellen der Rosetten eine deutliche Ähnlichkeit mit gewissen Formen der Osteoblasten haben. Zu dem letzten Punkt läßt sich sagen, daß die „geschwänzten“ Zellen eine sehr auffallende Zellform sind, die anderwärts im Körper kaum vorkommt; nur Gliazellen können ähnlich ausschen. Aber die oben angeführten Gründe, welche gegen eine Abkunft des Tumorgewebes vom Nervensystem sprechen, erscheinen doch recht schwerwiegend.

Zu der bestimmten Behauptung, daß unsere Geschwülste etwa als höchst unreife „Osteoblasten-Sarkome“ aufzufassen wären, reichen die angegebenen Befunde zwar nicht aus; aber diese Möglichkeit muß doch erörtert und im Auge behalten werden. Eine Klärung der Histogenese konnte somit auf Grund der neugefundenen mikroskopischen Struktur nicht erzielt werden.

Ihr Wert als diagnostisches Zeichen muß übrigens eine gewisse Einschränkung erfahren. Wie der Fall 4 zeigt, können die Rosetten in einem untersuchten Gewebsblock überhaupt nicht zu finden sein. Anscheinend zerfällt die Rosettenanordnung der Geschwulstzellen, ebenso wie das Tumorgewebe im Gesamten, sehr leicht. In der Beschreibung der Fälle wurden die Untergangsformen schon erwähnt. Möglicherweise lagen die von *Oberling*, *Herzog* und *Krayenbühl* beschriebenen ähnlich färbbaren „Tropfen“ ursprünglich im Zentrum von Rosetten.

Gesamtbetrachtung.

In dieser Arbeit wurden bisher die bekannten klinischen und röntgenologischen Merkmale des *Ewing-Sarkoms* zusammengestellt und erörtert, die verschiedenartigen Meinungen über die Histologie und Histogenese angeführt und eine neue feingewebliche Struktur beschrieben, die mit den bestehenden histogenetischen Auffassungen nicht in Einklang zu bringen ist. Man muß sich nun die Frage vorlegen, ob so weit auseinanderstrebende Befunde, wie es z. B. die hämatopoetische Differenzierung *Oberlings* und die hier beschriebenen Rosetten sind, sich zusammen mit den klinischen und röntgenologischen Angaben zu einem geschlossenen Krankheitsbild vereinigen lassen.

Man kann die Klärung dieser Frage nur so in Angriff nehmen, wie man im allgemeinen einen unsicheren Boden zu beschreiten pflegt, nämlich indem man sich irgend einen festen Ausgangspunkt sucht. Das histologische Bild ist bei der skizzierten Sachlage als Ausgangsbasis ungeeignet. Wenn man ein klinisches oder röntgenologisches Zeichen als Grundlage des Begriffes „*Ewing-Sarkom*“ anerkennen soll, so muß

man von ihm verlangen, daß es für sich allein die Diagnose *Ewing-Sarkom* gestattet. Das Ergebnis der oben aufgeführten Zusammenstellung von klinischen und röntgenologischen Befunden war, daß allein der von *Borak* angegebene röntgenologische Symptomkomplex diese Forderung erfüllt. Seine Einzelheiten sind: der Sitz des Tumors am Schaftende unter Freibleiben der Epiphyse, die Ausdehnung der Geschwulst über die Länge des Schaftes und das Überwiegen der destruktiven Veränderungen, sowie als Ergänzung die zwiebelschalennähnlichen Knochenlamellen, die *Spiculae* und die Aufreibung des Schaftes. Wenn man ein solches Röntgenbild findet, dem also ein bestimunter makroskopischer Bau der Geschwulst entspricht, kann man sicher sein, daß der Tumor histologisch unter den provisorischen Begriff eines Rundzellensarkoms eingereiht werden kann, und daß er eine hohe Strahlenempfindlichkeit aufweist. Damit sind die Anforderungen erfüllt, die man vorläufig an den Begriff „*Ewing-Sarkom*“ stellen kann, und die zu einer Abgrenzung von anderen Knochengeschwülsten genügen. Es ist nun klar, daß eine Einengung auf dieses makroskopische Bild nicht als Begriffsbestimmung einer Gruppe von Knochengeschwülsten genügen kann, weil es ja nur für eine einzige Lokalisation, nämlich die in einem langen Röhrenknochen, und nur für recht weit fortgeschrittene Stadien der Tumorbildung Geltung hat. Man ist auch nicht bei diesem Symptomkomplex stehen geblieben, sondern hat neben ihm noch andere auffallende klinische Merkmale, wie das intermittierende Fieber, die anfallsweise auftretenden Schmerzen, die besondere Art der Metastasierung in den Knochen, weiterhin einige der letztgenannten Zeichen und ein entsprechendes histologisches Bild neben röntgenologischen Frühveränderungen mit einbezogen usw. Auf eine solche Art, wenn auch vielleicht in anderer Reihenfolge, hat sich das oben im einzelnen geschilderte klinische und röntgenologische Gesamtsymptombild des *Ewing-Sarkoms* entwickelt. Diese Art des Vorgehens hat sicher ihre Berechtigung, sie kommt auch bei vielen anderen Krankheiten zur Anwendung, aber sie kann schließlich zu einer solchen Ausweitung des Begriffes führen, daß er in Gefahr ist, völlig verwaschen und damit wertlos zu werden. Als Beispiel dafür sei das „*Ewing-Sarkom der Weichteile*“ genannt, ein Begriff, den *Geschickter* und *Copeland* geschaffen haben. Als Hauptgrund für die Zurechnung zum *Ewing-Sarkom* führen die beiden Bearbeiter die mikroskopische Identität an, also ein vorläufig noch durchaus ungeklärtes Merkmal; weiterhin erwähnen sie die hohe Strahlenempfindlichkeit, ein Symptom, welches keineswegs für das *Ewing-Sarkom* allein zutreffend ist und schließlich noch einen ähnlichen klinischen Verlauf; der letzte Punkt wird nicht näher ausgeführt; in der beigegebenen Krankengeschichte gibt es kein Symptom, welches an das *Ewing-Sarkom* erinnern würde.

Wenn man also mit dem schließlichen Endziel eines saubereren histologischen, röntgenologischen und klinischen Krankheitsbegriffes neue

mikroskopische Einzelheiten beschreibt, so muß man bei dem jetzigen Stand unserer Kenntnisse verlangen, daß diese histologischen Strukturen zusammen mit dem für das *Ewing*-Sarkom charakteristischen Symptomkomplex, den man auch *Ewing*-Syndrom nennen kann, vorkommen. Unsere Fälle 1 und 2 erfüllen diese Forderung. Von dieser notwendig und absichtlich eingeengten Ausgangsstellung aus kann man sich in der Überzeugung, daß die Rosetten eine histologische Eigenheit eines Teiles der *Ewing*-Sarkome sind, leicht bestärken lassen durch die übrigen klinischen und röntgenologischen Befunde an unseren Fällen, wo man eine ganze Reihe verwertbarer Symptome antreffen wird. Die absolute Häufigkeit des Vorkommens von Rosetten in *Ewing*-Sarkomen läßt sich noch nicht angeben; nur ein Bruchteil von ihnen ist jedenfalls rosettenhaltig und auch diese nicht in allen untersuchten Teilen der Geschwulst.

Von dem gewonnenen Standpunkt aus sollen die wichtigsten Arbeiten über die Histologie des *Ewing*-Sarkoms besprochen werden. Das von *Ewing* in seiner 1. Arbeit aus dem Jahre 1921 abgebildete Röntgenbild eines Falles zeigt den typischen Symptomenkomplex, allerdings ohne „Zwiebelschalen“ und ohne Spiculae. Der Deutung des histologischen Bildes als Endotheliom hat sich aber schon von Anfang an die amerikanische „Bone Sarcome Registry“ nicht anschließen können und den Geschwülsten den Namen „*Ewing*-Sarkom“ gegeben. *Ewing* führt als Beleg für die Endotheliom-Natur der Geschwülste an: die Form der Zellen, ihr Auftreten in breiten Feldern ohne Stromabeimengung und den Umstand, daß man blutgefüllte Räume findet, die von Tumorzellen umgeben werden. Gegen die Auffassung der Geschwülste als Endotheliome, der sich auch *Connor* anschließt, hat sich *Kolodny* ausführlicher gewandt. Er hält die von Tumorzellen umgebenen Bluträume für Blutergüsse ins Gewebe, das Endothel der Blutgefäße im Tumor sei von den Geschwulstzellen stets deutlich zu trennen. Zu diesem Ergebnis kommt man auch bei der Durchsicht unserer Schnitte. Weiter stellt *Kolodny* fest, daß man die Zellen auf Grund ihrer Form nicht zu Endotheliom erklären kann, und ferner wendet er sich gegen die Vereinigung des „diffusen Endothelioms“ mit dem Angioendotheliom zu einer Gruppe und betont, daß nicht allein die Zellart der beiden Geschwulstarten stark verschieden ist, sondern auch das klinische Verhalten, das Röntgenbild und die Prognose. Von *Kolodny* wurde auch ausgesprochen, daß die häufig beobachtete „peritheliomartige“ Anordnung der Tumorzellen um Gefäße kein spezifisches Merkmal des *Ewing*-Sarkoms ist, sondern überhaupt häufig in schnell wachsenden Geschwülsten angetroffen wird. Man wird sich den Argumenten *Kolodnys* nicht verschließen können; die Befunde von Rosettenformationen sind darüber hinaus mit der Zurechnung der Geschwülste zum Endotheliom nicht in Einklang zu bringen.

Der von *Connor* angestellte Vergleich des Tumorgewebes mit Teilen des retikuloendothelialen Systems leitet zu der Auffassung *Oberlings* über, welcher die *Ewing-Sarkome* unter die Rethothelsarkome eingruppiert. Von vorneherein ist festzustellen, daß in dieser Tumorgattung, die im Laufe der letzten Jahre bei anderen Organen recht genau studiert wurde, Rosettenformationen nicht vorkommen. Weiterhin ist für die Beurteilung der *Oberlingschen* Ergebnisse von Wichtigkeit, daß er keine Abbildungen von Röntgenaufnahmen und auch keine Beschreibung bringt, die dafür einen Ersatz bilden könnte. Die klinischen Angaben zu seinen Fällen sind im ganzen wenig ausführlich, in der mit *Raileanu* zusammen verfaßten 2. Arbeit sind Einzelfälle nicht mehr beschrieben. Nach unseren Überlegungen ist ohne Berücksichtigung des makroskopischen Bildes die Diagnose „*Ewing-Sarkom*“ nicht ausreichend begründet und so die Möglichkeit gegeben, daß *Oberling* Geschwülste beschrieben hat, die klinisch, makroskopisch und histologisch von den „*Ewing-Sarkomen*“ verschieden sind.

Das histologische Bild der von *Oberling* als „undifferenzierte Reticulosarkome“ herausgehobenen Fälle stimmt allerdings mit dem gewöhnlich beim *Ewing-Sarkom* beschriebenen mikroskopischen Bau weitgehend überein. Die Gründe für die Zurechnung dieser Geschwülste zum Retothelsarkom sind die netzartige Zellanordnung, die mit der in Retothelsarkomen der Lymphdrüsen verglichen wird, und das gleichzeitige Auftreten von versilberbaren Fasern. Der Befund von netzartiger Zellverbindung kommt aber nicht allein beim sog. retikulären Gewebe vor. Er ist ganz allgemein eine primitive Art des Zellverbandes, wie er z. B. im embryonalen Mesenchym beobachtet werden kann. Wenn sich in ein Symplasma Flüssigkeit, die sich nicht mit dem Cytoplasma vermischt, einlagert, müssen netzartige Zellverbände entstehen. Versilberbare Fasern schließlich konnten in unseren Schnitten nur im Zusammenhang mit dem Stroma gefunden werden. Eine Beziehung zwischen der Häufigkeit dieser argentophilen Fasern und der Ausbildung netzartiger Zellverbände war nicht festzustellen. Man könnte sich mit *Herzog* vorstellen, daß die von *Oberling* gesehenen Bilder mit den reichlichen Silberfasern um Geschwulstzellen auf Abspaltung der dem Stroma zugehörigen Fasern durch infiltrierendes Zellwachstum beruhen.

In einem als das „wahre Reticuloendotheliom“ des Knochens bezeichneten Fall kleiden die Tumorzellen gefäßartige kleine Räume aus, welche durch bindegewebige Bänder voneinander getrennt werden. Im gleichen Tumor kommen auch retikuläre Zellverbände vor, sowie Tropfen von kollagener Substanz, welche zum Zusammenfließen in Bänder neigen. Die Zellen stehen dabei in Reihen und die kollagene Substanz erscheint nur an einer Seite der Zellen. Als einziger Grund für die Zurechnung dieser Geschwulst zu den anderen „undifferenzierten Retikulosarkomen“ und damit zu Geschwülsten, die wenigstens histo-

logisch große Ähnlichkeit mit den von anderen Bearbeitern beschriebenen *Ewing*-Sarkomen haben, wird das Vorkommen von „undifferenzierten“ Partien in derselben Geschwulst, die auch die endothelialen Bildungen zeigt, angeführt. Aber auch hier gibt *Oberling* abweichende Merkmale der Kerne zu, so daß nur die Feststellung eines symplasmatischen Sarkomgewebes und die peritheliomartige Anordnung übrigbleiben, also zwei durchaus unspezifische Zeichen. Schließlich wird von *Oberling* selbst gerade bei diesem Fall der Mangel an ausreichenden klinischen und röntgenologischen Angaben festgestellt.

Die Verbindung zwischen dem undifferenzierten Reticulosarkom und dem Reticuloendotheliom stellt *Oberling* mit einem weiteren Fall her, in dem die Zellen bald denen des undifferenzierten Reticuloendothelioms, bald denen des Reticuloendothelioms gleichen. In diesem Tumor liegen die Zellen schließlich auch einzeln und sind mit sehr jungen myeloischen Elementen oder Monocyten vergleichbar. In der mit *Raileanu* zusammen herausgebrachten Arbeit wird auf die „hämatopoietische Entwicklung“ genauer eingegangen und das Auftreten von jugendlichen roten Blutzellen, und zwar von basophilen und polychromatophilen Erythroblasten bis zu Normoblasten, sowie die „myelocytäre Entwicklung“ nochmals näher beschrieben. Diese „hämatopoietische Entwicklung“ ist nun keineswegs ein eindeutiger Befund. *Oberling* erwähnt selbst, daß bei den von ihm beobachteten mobilisierten Zellen schwer zu entscheiden wäre, ob sie das Ergebnis einer Differenzierung oder nur einer, in Sarkomen gewöhnlichen, Desquamation wären. Nach unseren Schnitten liegt die letztere Möglichkeit näher. Vereinzelt an Normoblasten erinnernde Zellen sind wohl auch in unseren Tumoren aufzufinden, aber fast ausschließlich am Rand von Blutungen; in gut erhaltenen Geschwulstpartien, in denen die Rosetten vorkommen, gibt es keine unreifen Blutzellen. Man kann sich vorstellen, daß Normoblasten oder andere Knochenmarkszellen unter dem Einfluß des Geschwulstwachstums aus dem Knochenmark in die Tumorgefäße gelangen und dann auch in den Blutergüssen zu finden sind.

Als Ergebnis dieser Besprechung der Auffassungen *Oberlings* wird man feststellen müssen, daß viele der Gründe, die man für die Einreihung der *Ewing*-Sarkome unter die Retothelsarkome anführen kann, nicht besser sind als jene, die bisher dagegen vorgebracht wurden. Allein die Beobachtung der Rosetten spricht eindeutig gegen die Einreihung, der *Ewing*-Sarkome unter die Retothelsarkome.

Auch gegen die von *Geschickter* und *Copeland* vorgebrachte Deutung der *Ewing*-Sarkome als „primäres Lymphom“ des Knochens läßt sich als Hauptargument die Rosettenbildung anführen. Weder in Lymphzellgeschwülsten noch im normalen lymphoiden Gewebe gibt es Rosetten. Die von *Geschickter* und *Copeland* betonte Ähnlichkeit der Tumorzellen mit Lymphocyten und Lymphoblasten und Reticulumzellen ist wie

jeder andere Vergleich von Einzelzellen in der Gewebelehre mit großer Zurückhaltung zu werten. Eine solche Identifizierung muß sich schon auf markante Zelleigenschaften, wie besondere Einschlüsse, Sekretion oder ganz auffallende Formeigentümlichkeiten stützen können. Die Feststellung der intracorticalen und subperiostalen Entstehung der *Ewing-Sarkome* würde ebensogut für die Osteoblasten-Natur der Sarkome sprechen können. Die Strahlenempfindlichkeit endlich hat das *Ewing-Sarkom* nicht nur mit Geschwülsten der lymphoiden Reihe gemeinsam. Die mikroskopische Ähnlichkeit zwischen gewissen Lymphosarkomen und der von *Geschickter* und *Copeland* aufgestellten Gruppe der „atypischen *Ewing-Sarkome*“ läßt sich als Beweismaterial ablehnen, weil von beiden Verfassern erklärt wird, daß diese „atypischen *Ewing-Sarkome*“ abweichende Merkmale im Röntgenbild, also in dem für die Einreichung entscheidenden makroskopischen Bau und darüber hinaus im mikroskopischen Bild aufweisen. Diese Tumoren befallen nach den Angaben von *Geschickter* und *Copeland* das Metaphysenende der langen Knochen lieber als andere Teile des Schaftes und verursachen nur Knochenzerstörung, aber es fehlt die typische Längsausdehnung über den Schaft und die beigegebenen Röntgenbilder von 2 Fällen lassen überhaupt nur Zerstörungsherde erkennen, die auch in einem der Fälle zur Diagnose einer Osteomyelitis führten. Der mikroskopische Aufbau mit erheblichen Unterschieden in Zellform und -größe bis zu Riesenzellen ist mit dem gewöhnlich beim *Ewing-Sarkom* beobachteten Bild auch kaum in Einklang zu bringen. Es ist schwer, atypischen histologischen Bildern Anerkennung zu verschaffen, solange man das dazugehörige typische Bild nicht genauer kennt, als zur Zeit das des *Ewing-Sarkoms*.

Die Rosettenstruktur hat sich also im Verlauf dieser Betrachtung, als ein wichtiger Befund für die Kritik der bisherigen Anschauungen über die Histogenese der *Ewing-Sarkome* erwiesen. Sie kommt bei Geschwülsten vor, die nach unseren heutigen Kenntnissen zu den *Ewing-Sarkomen* gerechnet werden müssen. Sie ist aber von den histologischen Befunden, welche die Grundlage zu den histogenetischen Erklärungen anderer Bearbeiter bilden, so wesensverschieden, daß man sich die Frage vorlegen muß, ob der für die Zurechnung zum *Ewing-Sarkom* allein entscheidende Symptomkomplex nicht bei histologisch verschiedenartigen Geschwülsten auftreten kann. Man müßte also nach Geschwülsten suchen, die einmal sicher histologisch andersartig als die rosettenhaltigen sind und bei denen ferner der typische Symptomkomplex vorkommt. Tumoren, die diese beiden Forderungen erfüllen, sind bisher nicht beschrieben. *Oberling* bringt zwar wichtige Gründe für die Einordnung der von ihm beschriebenen Geschwülste unter die Retothelsarkome; aber aus seinen Arbeiten läßt sich nicht feststellen, ob diese Tumoren echte *Ewing-Sarkome* in klinisch-röntgenologischer Hinsicht waren. Aus den Arbeiten von *Ewing*, *Geschickter* und *Copeland* und von *Connor*

kann man zwar entnehmen, daß der Symptomkomplex beobachtet wurde, aber man kann eine histologische Abgrenzung der dort beschriebenen Geschwülste untereinander oder von den rosettenhaltigen nicht anerkennen. Man muß hierbei berücksichtigen, daß die Rosetten sehr leicht zerfallen, nicht in allen Geschwulstpartien angetroffen werden, und daß sich die meisten der von den letztgenannten Bearbeitern beobachteten histologischen Einzelheiten auch in unseren rosettenhaltigen Geschwülsten finden.

Die gestellte Frage, ob dem klinischen und röntgenologischen Erscheinungsbild des *Ewing*-Sarkoms auch ein einheitlicher mikroskopischer Befund entspricht, kann man also jetzt noch nicht sicher beantworten, aber es ist höchst wahrscheinlich, daß es sich beim *Ewing*-Sarkom um ein geschlossenes Krankheitsbild mit besonderen klinischen, röntgenologischen und histologischen Merkmalen handelt. Der mikroskopische Bau nimmt dabei eine wichtige Mittelstellung ein, da er in den meisten Fällen zur endgültigen Sicherstellung der klinisch-röntgenologischen Vermutungsdiagnose nötig, in einer Reihe von Fällen das einzige für die Klassifizierung verwertbare Merkmal ist und nur in einer kleinen Zahl von Fällen entbehrt werden kann. Ein klarer histologischer Begriff wird also am ehesten zu einem eindeutigen Gesamt-Krankheitsbegriff führen. Ein Schritt auf diesem Wege ist die hier beschriebene neue mikroskopische Struktur.

Zusammenfassung.

1. An Hand von 5 Fällen wird eine rosettenartige mikroskopische Struktur bei Knochensarkomen beschrieben.
2. Es wird bewiesen, daß diese Geschwülste nach unseren jetzigen Kenntnissen zu den sog. *Ewing*-Sarkomen gerechnet werden müssen.
3. Es wird festgestellt, daß das *Ewing*-Sarkom im Gegensatz zu den bisherigen histogenetischen Deutungen weder als Endotheliom, noch als „Lymphom“, noch als Retothelsarkom bezeichnet werden kann.
4. Die Histogenese des *Ewing*-Sarkoms ist auch mit Hilfe der hier beschriebenen histologischen Befunde nicht zu klären. Die Möglichkeit, daß es sich beim *Ewing*-Sarkom um ein ganz unreifes Osteoblastensarkom handelt, wird erörtert.
5. Es wird die Frage aufgeworfen, ob das klinisch-röntgenologische Bild des *Ewing*-Sarkoms bei histologisch verschiedenartigen Geschwülsten auftreten kann. Diese Frage kann nicht mit Sicherheit beantwortet werden. Als wahrscheinlicher wird angenommen, daß das *Ewing*-Sarkom ein klinisch, röntgenologisch und histologisch einheitliches Krankheitsbild darstellt.

Anmerkung bei der Korrektur.

Nachträglich konnte ich die Arbeit von *Willis* lesen; Herrn Prof. *W. Fischer*, Rostock, habe ich für die freundliche Zusendung des Amer. J. Path. von 1940 bestens zu danken.

Willis beschreibt einen Fall, der klinisch und röntgenologisch in das Bild des *Ewing-Sarkoms* paßt, wenn auch die Lage der Hauptmasse des Tumors um die Mitte des Femurschaftes nicht ganz typisch genannt werden kann. Bei der Sektion fand man einen großen Tumor im rechten Femur, in Zusammenhang damit ziemlich große Tumorknoten in der Gegend der inguinalen und iliacaen Lymphdrüsen, einen teils von einer fibrösen Kapsel umgebenen, teils mit dem 4. Lendenwirbel und den lumbalen und iliacaen Geschwulstmassen in Verbindung stehenden, besonders großen Geschwulstknoten, der den Ureter und das vegetative Ganglion um- bzw. durchwachsen hatte, weiterhin Metastasen auf dem Peritoneum, besonders im Douglas mit Einbruch in die Blasenwand, Metastasen im Netz, in den Lungen, im linken Femur, in mehreren Rippen und im Schäeldach. Die Beschreibung der histologischen Befunde ist weniger ausführlich, an neuen Strukturen findet *Willis* Rosetten, die den von uns beschriebenen entsprechen könnten, soweit ein Vergleich an Hand von Abbildung und Beschreibung möglich ist.

Willis hatte nun schon früher, zusammen mit *Colville* im Amer. J. Path. 9, 421 (1933) einen ähnlichen Fall beschrieben, der ebenfalls klinisch und röntgenologisch als *Ewing-Sarkom* anzusprechen war und bei der Sektion neben einem riesigen Tumor im rechten Femur weitere Geschwulstknoten in fast allen Schädelknochen, dem Unterkiefer, allen Wirbeln, allen Rippen, dem Sternum, dem rechten Humerus, den Schlüsselbeinen, dem Becken, in Lungen, Leber, Nieren, Milz, iliacaen und lumbalen Lymphknoten sowie in der linken und besonders in der rechten Nebenniere zeigte. Auch hier ist das histologische Bild, einschließlich der Rosetten mit unseren Befunden gleichzusetzen, soweit man das mit Hilfe der Bilder und der Beschreibung tun kann.

Auf Grund des makroskopischen Befundes der etwas größeren Tumorknoten in der Gegend des vegetativen Ganglions bzw. der Nebenniere und des histologischen Befundes der Rosetten spricht *Willis* die Behauptung aus, daß es sich bei seinen Fällen um primäre Neuroblastome der letztgenannten Organe gehandelt habe und alle übrigen, auch die klinisch ganz im Vordergrund stehenden im Femur, Metastasen seien. *Willis* hält es für unbewiesen, daß überhaupt beim *Ewing-Sarkom* eine primäre Knochengeschwulst vorläge und glaubt, daß wahrscheinlich viele Fälle als metastatische Gewächse verschiedener Form, besonders als Neuroblastome, entlarvt werden könnten. Diese Schlußfolgerungen werden wohl durch den Umstand begünstigt, daß die beiden veröffentlichten Fälle die einzigen Vorkommen von *Ewing-Sarkomen* waren, die *Willis* in einem größeren Zeitabstand beobachteten konnte.

Man muß *Willis* entgegenhalten, daß es nach seinen Sektionsbefunden keineswegs klar ist, daß der Primärtumor im vegetativen Ganglion oder der Nebenniere zu suchen ist, und daß wir über einen vollständig und genau sezierten Fall verfügen, in dem nur ein — histologisch rosettenhaltiger — Knochentumor und keinerlei Metastasen gefunden wurden. Von den zahlreichen, in der Literatur niedergelegten Sektionsbefunden bei *Ewing-Sarkom*, bei denen kein Verdacht auf einen extraossären Primärtumor aufkam (aber ohne Kenntnis des histologischen Befundes von Rosetten nicht besonders auf die Möglichkeit eines primären Neuroblastoms geachtet wurde), soll dabei ganz abgesehen werden. Unter Berücksichtigung unserer neuen Befunde lassen sich die Fälle von *Willis* ohne Schwierigkeiten als rosettenhaltige *Ewing-Sarkome* mit primärem Sitz im Knochen und ausgedehnter Metastasierung deuten.

Schrifttum.

- Borak, J.*: Arch. klin. Chir. **172**, 301 (1932). — *Campbell, W. C.*: J. Bone Surg. **16**, 761 (1934). — *Codman, E. A.*: Bone Sarcoma. New York 1925. — Amer. J. Roentgenol. **13**, 105 (1925). — Surg. etc. **42**, 381 (1926). — *Coley, W. B.*: Radiology **16**, 627 (1931). — *Connor, Ch. L.*: Arch. Surg. **12**, 789 (1926). — *Engelbreth-Holm, J.*: Acta path. scand. (Københ.) **17**, 494 (1940). — *Ewing, J.*: Proc. N. Y. path. Soc. **21**, 17 (1921); **24**, 93 (1924) — Arch. of Surg. **4**, 485 (1922). — Neoplastic Diseases, 3. Aufl. Philadelphia and London 1928. — *Geschickter, Ch. F.* and *M. M. Copeland*: Amer. J. Canc. **1936**. — *Hartmann, A.*: Arch. mikrosk. Anat. **76**, 353 (1910/11). — *Hellner, H.*: Zbl. Chir. **60**, 330 (1933). — Arch. klin. Chir. **183**, 672 (1935). — Die Knochengeschwülste. Berlin 1938. — *Herzog, G.*: Verh. dtsch. path. Ges., 29. Tagg 1936. — Die primären Knochengeschwülste. *Henke-Lubarsch*, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 13. Berlin: Springer (im Druck¹). — *Kolodny, A.*: Surg etc. **44**, 126 (1927). — *Konjetzny, G. E.*: Arch. klin. Chir. **176**, 334 (1933). — *Krayenbühl, H.*: Frankf. Z. Path. **38**, 362 (1929). — *Lang, F. J.*: Z. Anat. **75**, 424 (1925). — *Leriche et Pollicard*: Les problèmes de la Physiologie normale et pathologique de l'Os. Paris 1926. — *Lubosch, W.*: Z. mikrosk. Anat. Forsch. **12**, 279 (1928). — *Melnik, P. J.*: Amer. J. Canc. **19**, 353 (1933). — *Mollier, S.*: Sitzgsber. Ges. Morph. u. Physiol. München. **26** (1910). — *Oberling, Ch.*: Bull. Assoc. franc. Étude Canc. **17**, 259 (1928). — *Oberling, Ch. et C. Raileanu*: Bull. Assoc. franc. Étude Canc. **21**, 333 (1932). — *Oeser, H.*: Fortschr. Röntgenstr. **59**, 69 (1939). — *Schinz, R. u. E. Uehlinger*: Erg. med. Strahlenforsch **5**, 389 (1931). — *Stump, W.*: J. of Anat. **59**, 136 (1925). — *Weidenreich, F.*: Das Knochengewebe. Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 2, Die Gewebe. 2. Teil: Stützgewebe, Knochengewebe, Skeletsystem. Berlin 1930. — *Willis, R. A.*: Amer. J. Path. **16**, 317 (1940).

¹ Zit. mit freundlicher Erlaubnis von Herrn Prof. Herzog.