

II.

Über einen Fall von multiplen Hautfibromen mit Neben-nierengeschwulst.

Ein Beitrag zur Kenntnis des sog. Morbus Recklinghausen.

(Aus dem Pathologischen Institute der Universität Berlin.)

Von

Dr. K. Kawashima (aus Japan).

(Hierzu Taf. II.)

Bekanntlich hat sich durch die grundlegende Untersuchung von v. Recklinghausen ergeben, daß die multiplen Hautfibrome nichts anderes als falsche Neurome in Virchow's Sinne, d. h. überhaupt keine Neurome sind, sondern Fibrome, deren Ausgang vor allem im Bindegewebe der Nerven zu suchen ist. Es kommen dabei öfters gleichzeitig gewisse Symptomenkomplexe außer Hauttumoren vor, nämlich unter andern Pigmentation der Haut sowie Nervengeschwülste, so daß von französischen Forschern diese Trias als Kardinalsymptome der multiplen Neurofibrome bezeichnet wurde. Mit Recht hat man diese Erkrankung schlechtweg Recklinghausen'sche Krankheit genannt, da diese Bezeichnung nicht nur zweckmäßig die Kardinalsymptome deckt, ohne den Ausgangspunkt der Tumoren von den Nervenscheiden zu berücksichtigen, sondern auch für „Formes incomplètes“, die des einen oder andern Hauptsymptomes entbehren, paßt.

Schon v. Recklinghausen hatte darauf hingewiesen, daß im weiteren Wachstum das Übertreten des fibromatösen Prozesses aus den Nervenscheiden auf das umgebende Hautgewebe stattfindet, so daß sich dort ebenfalls Stränge bilden, welche nach den Scheiden der Blutgefäße, der Schweißdrüsen und der Haarbälge sich anordnen, — die Möglichkeit, daß die Bindegewebsscheiden der Gefäße und der Hautanhangsgebilde durch Wucherung in die Geschwulst sich umwandeln können. Diese letztere Auffassung führte eine Reihe von andersartigen, von der Recklinghausen'schen Ansicht abweichenden Untersuchungsergebnissen herbei, welche in erster Linie durch Lahmann vertreten wurden, indem er solche Bildungsart der Hautfibrome annahm, die sowohl von den Gefäßscheiden als auch von den Drüsen der Haut und den bindegewebigen Hüllen der Haarbälge ausgehen. Daneben wurde die Ansicht von v. Recklinghausen von vielen Autoren bestätigt, unter denen Krieger, Westphalen, Soldau, Zusch besonders hervorzuheben sind. So stehen sich über die Genese und den Ausgang der multiplen Fibrome überhaupt zwei Ansichten gegenüber. Es gibt noch die Auffassung von Unna, der auf das Vorkommen von Mastzellen mit Spongioplasma in den Hautgeschwülsten Wert legte und diese Zellen als Ausdruck einer muzinösen Veränderung der Bindegewebsszellen ansah. Heller machte darauf aufmerksam, daß das Tumorgewebe aus wahrscheinlich muzinös verändertem Bindegewebe besteht. Beide Annahmen bedürfen der Bestätigung. Über das Schicksal der Nervenfasern und das Verhalten der Blutgefäße gehen die Ansichten der Autoren auseinander. Ferner ist bezüglich des Verhaltens der elastischen Fasern bei multiplen Fibromen wenig geforscht.

Was die Entstehungsursache dieser Erkrankung anlangt, so gibt es nach Adrián folgende verschiedene Theorien: 1. infektiöse, 2. dyskrasische,

3. toxische, 4. dystrophische Theorie und 5. die der primären Sympathikuserkrankung. Die infektiöse Theorie begründet sich dadurch, daß die Hautfibrome eine gewisse Ähnlichkeit mit den Hautknoten der Lepra zeigen. Doch ist diese Theorie hinfällig, da es sich bei den ersten nicht um bazilläre Infektionsprozesse handelt. Die dyskratische Theorie, die der primären Sympathikuserkrankung und die toxische (die letztere zieht einen Zusammenhang mit der Nebenniere- und Schilddrüsen-erkrankung in Betracht) sind nicht ausreichend, die Entstehungsursache klarzumachen. Da die Erkrankung sich bisher häufig auf der Grundlage einer erblichen und angeborenen Anomalie entwickelte, ist die dystrophische Theorie — die der Mißbildung im weiteren Sinne — am meisten anerkannt worden. Indessen treten oft solche Symptome auf, wie verschiedene nervöse Störungen, gewisse Formen der Sehstörungen, Kachexie und Marasmus mit Myasthenie, welche mit der Theorie der Mißbildung kaum erklärlieh sind. Nun kommt die Frage, ob noch eine andere neue Ansicht mit Rücksicht auf die anatomischen Veränderungen aufgebaut werden darf.

Was die gleichzeitig vorhandenen Nebennierengeschwülste betrifft, so wurden sie bald als eine typische oder atypische Hyperplasie, bald als eine maligne Anaplasie häufiger in der Rinde als im Mark angesehen. Die Markgeschwülste sind in der Literatur nur wenig bekannt; sie bestanden meist aus nervösen Elementen (Virchow, Weichselbaum, Dagonet, Marchand, Küster); solche, bei denen es sich um eine krankhafte Wucherung der chrombraunen Zellen, der wichtigen Bestandteile des Marks, handelte, sind sehr selten beobachtet worden (Mannasse, Marchand, Berdez, Suzuki). Daß die Nebennieren-erkrankung selbst keine zufällige Komplikation der multiplen Hautfibrome sei, ist plausibel, wenn man die toxische Theorie, die man mit der Möglichkeit eines engen Zusammenhangs zwischen der letzteren und der Addisonischen Krankheit stützt, in Betracht zieht. Indes, inwieweit der Tumor des Nebennierenmarks überhaupt zur Recklinghausenischen Krankheit Beziehung hat, ist die Frage. Es ist nicht ohne Interesse, mit Rücksicht auf die Herkunft und Funktion der chrombraunen Zellen zu studieren, welche Rolle der aus ihnen hervorgegangene Tumor bei der in Rede stehenden Krankheit spielt.

Es sei mir gestattet, im folgenden über einen Fall von multiplen Hautfibromen mit Nebennierentumoren zu berichten, dessen Material von Herrn Geheimrat Prof. Orth mir zur mikroskopischen Untersuchung überlassen wurde und der vielleicht zur Bestätigung der verschiedenen Ansichten und zur Klärung der oben erwähnten Frage mehr oder minder wird beitragen können.

Der Fall stammt aus der gynäkologischen Klinik der Charité, wo die Pat., eine 33 jährige Schneidersfrau, am 25. Juli 1909 als Kreissende im 6. Schwangerschaftsmonat aufgenommen wurde, am nächsten Tage ein mazeriertes Kind entband und schließlich durch Puerperalfeber am 29. d. M. nachmittags 6½ Uhr zugrunde gegangen war. Außer dieser kurz angeführten Krankengeschichte, die ich der betreffenden Klinik verdanke, findet man keine Angabe über Hautfibrome und irgendwelche sonstige Veränderungen. Demnach kamen die pathologischen Veränderungen, mit welchen wir uns unten zu beschäftigen haben, als zufällige Sektionsbefunde heraus.

Die Sektion fand am 30. Juli statt (Obduzent: Dr. R e i n d o r f). Aus dem Sektionsprotokoll sei hier folgendes hervorgehoben: Sektionsdiagnose: Status puerperalis, Thrombophlebitis septica venae spermatica dextrae, Pyosalpinx dextra, Feittherz, Tumor der linken Nebenniere, multiple Hautfibrome, starke Kyphoskoliose der Brust- und Lendenwirbelsäule, Ependymitis granularis. An der Haut hauptsächlich des Oberkörpers kommen zahllose hanfkorn- bis taubenei-große weiche Fibrome vor. Die Brustwirbelsäule ist stark nach links seitlich und hinten abgebogen. Der unterste Teil der Brustwirbelsäule und der oberste Teil der Lendenwirbelsäule ist c-förmig gebogen. Die linke Nebenniere ist annähernd handtellergroß; es ist hier ein aprikosengroßer, graurötlicher, mäßig weicher Tumor vorhanden, der anscheinend der Marksubstanz der Nebenniere angehört, und zwar in dem Teile, wo sie der Wirbelsäule benachbart ist. In den andern nicht benachbarten Teilen sieht man deutlich Rinde und Mark, indem im vom Tumor eingenommenen Bereich anscheinend auf beiden Seiten des Tumors eine schmale Zone von Rinde übrig ist, die oben deutlich, unten nur herdeweise angedeutet ist.

Der Befund an dem in K a i s e r l i n g scher Flüssigkeit konservierten Präparate des Hautstückes mit Tumoren ist hier nachzutragen. Die meisten Fibrome sind schon mäßig kollabiert, wahrscheinlich durch das Zurücktreten der Säfte; die größeren zeigen eine dunkelgraue Färbung, während die kleineren hellbräunlich sind. Dazwischen finden sich lauter stecknadelkopf- bis linsengroße, hellbräunliche Pigmentflecke.

Mikroskopischer Befund.: Von den Hautfibromen und der Geschwulst der Nebenniere, welche man ebenfalls in K a i s e r l i n g scher Flüssigkeit aufbewahrt hatte, wurde je ein Stück zur Untersuchung gegeben. Das Hautstück wurde wieder halbiert und davon ein Stück in Alkohol, wieder ein anderes Stück mit Nebennierengeschwulst in der M ü l l e r schen Flüssigkeit nachgehärtet, in Paraffin eingebettet und geschnitten. Hier muß angegeben werden, daß das Stück der Nebenniere vielleicht wegen der dazu nicht geeigneten Vorhärtung nicht zweckmäßig chromiert war. Als Färbemethode wandten wir hauptsächlich folgende an: v a n G i e s o n sche Färbung, Färbung mit polychromem Methylenblau nach U n n a und mit Kresylviolett, W e i g e r t s che Markscheiden- und Elastikafärbung.

Schmitte durch Hauttumoren: Neben den makroskopisch sichtbaren, über das Hautniveau sich erhebenden Tumorknoten kommen die kleineren Tumoren in der oberen Partie von Stratum reticulare der Kutis hervor. Derartige kleinere Tumoren zeigen sich auf den Schnitten (alle Schnitte gegen die Hautoberfläche senkrecht gemacht) rundlich oder länglich oval und lassen sich durch ihre meist lockeren, zarten Bindegewebszüge und Kernreichtum von der Umgebung unterscheiden. Der äußere Saum dieser Tumoren bildet eine Schicht der dichteren, zirkulär verlaufenden Bindegewebsfasern mit länglichen Kernen, die durch v a n G i e s o n sche Färbung blaßrot-gelblich gefärbt sind. Der innere Teil besteht hingegen aus mannigfach durchflochtenen Bündeln, die sich wiederum aus zarten, wellig verlaufenden Fibrillen mit spindeligen Kernen zusammensetzen. Die ganz zarten Fibrillen sind durch v a n G i e s o n nicht gut gefärbt und sehen transparent aus, was vielleicht darauf beruht, daß sie wegen nachträglicher Alkoholbehandlung ihre Färbung eingebüßt haben, und lassen sich durch Kresylviolett deutlich herausheben. Nebenbei finden sich eine Anzahl von großen, ovalen, bläschenförmigen Fibroblasten und vereinzelte Lymphspalten, welche ziemlich erweitert sind. Nirgends gibt es eine durch Kresylviolett rot oder rotviolett gefärbte, auf muzinöse Veränderung verdächtige Partie. Doch ist es auffällig, daß das Tumorgewebe durch diesen Farbstoff sich mehr violett färbt als die umgebende Haut. Diese tönkotorielle Besonderheit ohne muzinösen Charakter gilt ebenfalls für die andern größeren Tumoren. Hier und da gibt es kleine Blutgefäße, in deren Umgebung spärliche Mastzellen vorhanden sind. Diese Mastzellen lassen sich auch durch Kresylviolett tiefrot färben und zeigen ein gleiches Verhalten mit denselben außerhalb des Tumorgewebes, so daß man daran sogenanntes Spongioplasma nicht konstatiert. Ungefähr in der Mitte sieht man einige kurze Nervenfasern, deren wucherndes Endoneurium unmittelbar in die Fibrillen der Umgebung übergeht. Durch Markscheidenfärbung wird normale Beschaffenheit der Markscheide nachgewiesen (Fig. 1, Taf. II).

Es findet sich noch ein mittelgroßer Tumor, der aus zwei kleineren Tumoren zusammengesetzt ist. Jeder kleinere Tumor enthält in der Mitte einige Nervenfasern, begrenzt sich durch eine dichte, bindegewebige Leiste, ist aber durch eine gemeinsame, kapselartig entwickelte Bindegewebsslage umhüllt. In dieser äußeren Bindegewebsslage befinden sich einige Gefäße, so daß der Ausgang von gewucherten Gefäßscheiden naheliegt. Solcher Tumor bildet den Übergang zum nächst zu erwähnenden größeren.

Knotige größere Tumoren zeigen auf gewissen Schnitten eine Pilzform. An dieser Tumorfom kann man das Verhalten zum umgebenden Gewebe recht erkennen. Die Tumorknoten erstrecken sich mit stumpfer Basis von der Lederhaut hinauf. Die ganze Oberfläche der Tumoren wird vom Stratum papillare mit der Epidermis überzogen. Die Papillen werden hier niedriger durch ihre passive Ausdehnung infolge Emporwachsens der anfangs unten liegenden Tumoren. Es scheint die Pigmentierung der Basalzellenschicht etwas zugenommen zu haben. In der subpapillaren Schicht kann man keine pigmentierten Bindegewebsszellen nachweisen. Die Tumorknoten selbst zeigen einen lappigen Bau, indem sie aus zwei Gewebsarten von verschiedener Struktur bestehen, namentlich dicht angeordneten Bindegewebsszügen einerseits und Ballen oder Säulen von lockeren Fibrillenbündeln mit Saftspalten anderseits (Fig. 2, Taf. II). Die letzteren Bestandteile zeigen ein fast gleiches Strukturbild wie die kleineren Tumoren in der Kutis — die Nervenfasern vermißt man hier — und werden von den ersteren Bestandteilen, den dichten Bindegewebsszügen eingeschlossen. Diese hüllenartigen Bindegewebsszüge sind durch ihre dichte Anordnung und starken Kernreichtum von der umgebenden Haut wohl zu unterscheiden. Ihr Faserverlauf ist bald senkrecht von der Basis nach oben, bald gebogen der äußeren Begrenzung entsprechend. Sie sind außerdem unregelmäßig durchflochten, manchmal leistenartig die Fibrillenballen durchkreuzend. Sie werden von ziemlich reichlich entwickelten, erweiterten Blutgefäßen durchsetzt und enthalten oft Ausführungsgänge von Schweißdrüsen. Die Bindegewebsscheiden der Blutgefäße und Drüsengänge sind dabei gewuchert. Die Zellen der Tumoren zeigen eine Spindelform und sind mit länglichen Kernen versehen. Es finden sich ferner eine ziemlich reichliche Anzahl von kleinen Lymphozyten und vereinzelt Fibroblasten. An den nach *U n n a* gefärbten Schnitten ist die kolossale Menge der Mastzellen auffällig, die vorwiegend in den dichteren Bindegewebsszügen vorkommen, während sie in den lockeren Fibrillenballen äußerst spärlich sind. Der exzentrisch gelegene, relativ kleine rundliche Kern der Mastzellen ist durch polychromes Methylenblau blau gefärbt. Ihr verhältnismäßig größeres Protoplasma ist rot und granuliert, ohne sogenannte Hüllplatte oder Spongioplasma deutlich nachweisen zu lassen. Doch zeigen die Zelleiber sich verschiedengestaltig, bald rundlich, bald abgerundet viereckig oder länglich und erreichen häufig eine riesige Größe. In bezug auf elastische Fasern verhalten sich sowohl die dichten Bindegewebsszüge als auch die lockeren Fibrillenballen ziemlich gleich, die Elastika ist im Tumorgewebe gar nicht entwickelt, obwohl sie in der umgebenden Haut deutlich im völlig normalen Zustande zutage tritt. Die Nervenfasern sind hier weder an dem unteren Pol noch in der Mitte nachweisbar.

Aus dem obigen Befunde kann geschlossen werden, daß die in Rede stehenden Hauttumoren nichts anderes als multiple Fibrome der Hautnerven sind.

Was das Verhalten der Hautanhangsgebilde und der Blutgefäße anlangt, ist es bereits teilweise erwähnt, daß die Wucherung ihrer Bindegewebsscheiden in der äußeren Lage des mittelgroßen Tumors und in den dichten Bindegewebsszügen der größeren Tumorknoten auftritt. Noch hinzuzufügen ist, daß stellenweise in der Umgebung der Haarbälge mit Talgdrüsen und der Knäueldrüsengänge, manchmal zwischen diesen Gebilden und den Blutgefäßen eine Bindegewebswucherung stattfindet, wobei jedoch immer das wuchernde Endoneurium der begleitenden Nervenfasern konstatiert ist.

Schnitte durch Pigmentflecke in der Bauchhaut: Die Pigmentierung der Basalzellen nimmt nicht deutlich zu. Im Stratum papillare trifft man eine geringe Anzahl von pigmentführenden Bindegewebsszellen.

Schmitte durch die Nebennierengeschwulst: Die dünne Kapsel umhüllt das Parenchym. Außerhalb der Kapsel finden sich drei kleine, akzessorische Nebennieren neben dilatierten Blutgefäßen und einigen Nervenfasern. Am Parenchym kann man noch Rinde und Mark unterscheiden. Die Rinde ist aber bis auf eine schmale Zone reduziert, sogar stellenweise gänzlich zugrunde gegangen, während das Mark sich mächtig entwickelt hat (Fig. 3, Taf. II). Es tritt bei nach *van Gieson* gefärbten Schnitten eine gewisse Farbendifferenz zwischen Rinde und Mark auf, indem sich das Mark mehr bräunlich färbt. Die bessere Begrenzung bildet eine Reihe von mäßig stark entwickelten Blutgefäßen und leicht gewucherten, stellenweise hüllenartig zusammenhängenden Bindegewebszügen.

In der Rinde findet man nicht mehr den deutlichen Unterschied jeder Zone. Gewisse Zellen gruppieren sich meist zu rundlichen Ballen, manchmal zu der Oberfläche parallelen Säulen. Beide Zellengruppen sind durch ein Stroma mit Kapillaren umschlossen. Die Zahl der Zellen in den Gruppen ist wechselnd, oft sehr gering. Jede Zelle hat einen relativ kleinen, rundlichen Kern, zeigt an ihrem Zelleib eine wabige Struktur, ist demnach nichts anderes als eine entfettete Zelle der *Zona fasciculata*. Die Zellballen zeigen oft ein alveoläres Aussehen, indem die Zellen am Stroma näher liegen und ein Lumen in der Mitte freilassen. Es lassen sich keine pigmentierten Zellen der *Zona reticularis* nachweisen. So kann man schließen, daß die Rindensubstanz durch das wachsende Mark so stark zusammengedrängt und reduziert ist, daß höchstens die Zellen der *Zona fasciculata* in verkümmertem Zustande noch übrig geblieben sind.

Im Mark tritt eine Hyperplasie und Polymorphie der Zellen neben einer Gefäßerweiterung und Blutungen hervor. Von der Grenze gegen die Rinde senden die mäßig entwickelten Blutgefäße ihre Äste nach innen und die Bindegewebszüge feine Fortsätze in die nächste Umgebung ab. Die Markzellen, die sich zu rundlichen Ballen oder länglichovalen Strängen angeordnet haben, liegen in den Kapillarmaschen, welche hier allein das Stroma bilden. Die Größe der Zellen ist stellenweise sehr verschieden. Die Zellen sind oft undeutlich begrenzt, haben teils rundliche, teils polygonale Form. Ihr Protoplasma ist verhältnismäßig groß, feinkörnig und durch *van Gieson* dunkelbräunlich gefärbt; es schließt gelegentlich gelbröthlich gefärbte Kolloidkugeln, die sich auch oft interzellular befinden, und selten Vakuolen in sich. Der Kern ist rundlich und zeigt eine scharf begrenzte Kernmembran mit Kernkörperchen und Kerngrüst. In einzelnen Zellballen und -strängen, wo die numerische Hyperplasie der Zellen sich findet, sind jene gleichmäßig großen Zellen dicht zusammengehäuft. Herdweise oder zerstreut tritt eine hypertrophierte, polygonale oder unregelmäßig gestaltete riesige Zelle mit polychromatischem großen Kern auf, von dem oft ein ganzer Zelleib eingenommen ist. Manchmal kommen auch vielkernige Riesenzellen vor. Es gibt auch solche Riesenzellen, welche zwei oder mehrere große Kerne enthalten. Die Form dieser großen Kerne, die oft exzentrisch liegen, ist ebenfalls mannigfaltig, teils oval, teils länglich gekrümmt, oft unregelmäßig. Wieder andere Kerne enthalten Vakuolen in sich, so daß sie eine Ringform zeigen. In einem Zellballen finden sich auch die gewöhnlichen Markzellen neben der Riesenzelle. Da die Chromierung der Markzellen nicht zweckmäßig zustande kam, konnte man nicht durch Färbung mit polychromem Methylenblau einen grasgrünen Ton an ihnen konstatieren.

Die dünnwandigen Blutgefäße sind besonders gegen die Mitte hin stark gefüllt. Einige Venen enthalten eine homogene, durch *van Gieson* schwach bräunlich gefärbte, geronnene, seröse Masse. Im Stroma und interzellular finden sich noch frische Blutungen. In der ungefähr mittleren Partie des Markes treten hier und da hämorrhagische Infiltrationsherde auf, wo die Anordnung der Zellen ganz zerstört wird, die Zellen selbst verwaschen aussehen und ihre Färbbarkeit eingebüßt haben. Dort kommt eine leichte, reaktive Bindegewebswucherung vor (Fig. 4, Taf. II).

Eine diffuse Infiltration von gelappten Leukozyten tritt stellenweise im Mark auf. Diese Leukozyten finden sich auch im Lumen von Gefäßen. Daneben sind kleine Lymphozyten vorhanden. Das Vorkommen dieser beiden Zellarten hängt vielleicht von der Änderung der Zirkulations- und sonstigen Ernährungszustände im Tumorgewebe ab.

Aus dem Befunde kann man schließen, daß es sich beim vorliegenden Nebennierentumor um eine primäre Hyperplasie der Markzellen, einen chrombraunen Tumor, handelt und die Markzellen sich gleich in die Geschwulstzellen umgewandelt haben.

In Anbetracht des mikroskopischen Befundes schließe ich mich im großen und ganzen der Recklinghausen'schen Ansicht an, obwohl nur bei den kleineren in der Kutis sich befindenden Tumoren die Entstehung des Fibroms aus einer Wucherung des Endoneuriums ohne Schwierigkeit zu verfolgen war, während die Nervenfasern bei den größeren Geschwulstknoten vermißt wurden. Über das weitere Schicksal der Nervenfasern, ob sie degenerierten oder sich gar nicht veränderten, kann ich nicht sagen. Wohl aber ist ihre Reduktion durch Druck des wachsenden Tumors anzunehmen. Ein Übertritt des fibromatösen Prozesses aus den Nervenscheiden auf das umgebende Hautgewebe („die Scheide benachbarter zylindrischer Gebilde“) fand statt, wie Recklinghausen angibt. Es fand da immer eine Wucherung des endoneuralen Bindegewebes, wo die Scheiden der Haarbälge, der Talgdrüsen- und Schweißdrüsengänge sowie der Blutgefäße sich verdickten, so daß man den Eindruck erhält, daß es sich hier um eine sekundäre Wucherung der Bindegewebsscheiden der Hautanhangsgebilde und der Blutgefäße handelte. Von diesem Standpunkte spreche ich zwar gegen die Ansichten von Lahmann und seinen Anhängern, doch schließe ich nicht die passive Beteiligung der Hautanhangsgebilde und Blutgefäße an der Fibrombildung aus. Dieses Verhalten ließ sich ohne weiteres bei den größeren Tumorknoten erkennen, welche aus zwei Gewebsarten von verschiedener Struktur, nämlich aus dichten Bindegewebssügen und Ballen von lockeren Fibrillenbündeln, zusammengesetzt waren; und an dem Aufbau der ersten dichten Gewebsart beteiligte sich die Bindegewebsscheide der Blutgefäße und Schweißdrüsengänge. Das Tumorgewebe war durch Kresylviolett mehr färbbar als die umgebende Haut; doch zeigte sich hier nirgendwo eine muzinöse Veränderung. Die Mastzellen kamen bei den größeren Tumorknoten in einer ungeheuer großen Menge vor, und zwar vorwiegend in ihren dichten Bindegewebssügen. Das Protoplasma dieser Zellen war verschiedengestaltig und häufig riesig groß, ohne jedoch sogenanntes Spongioplasma oder Hüllplatte zu zeigen. Das Tumorgewebe war von elastischen Fasern vollständig frei, während sie in der umgebenden Haut im normalen Zustande vorkamen. Das spricht für die Angabe von Hallopéau u. a. Die Blutgefäße sind nach Unnas Angabe erweitert, was Heller nicht zugibt. In dieser Beziehung stellte es sich beim vorliegenden Falle zugunsten des ersten Autors heraus, daß die Blutgefäße in den größeren Tumorknoten mäßig erweitert waren. Die Lymphbahnen waren in lockeren Fibrillenballen stark entwickelt und erweitert.

Wenn man die Nebennierengeschwulst in vorliegendem Falle genau betrachtet, so kommt heraus, daß es sich um eine primäre atypische Hyperplasie der chrombraunen Zellen mit Ausschluß der tertigen Nervenelemente handelte. Infolge der gewaltigen Vergrößerung des Markes wurde die Rinde so reduziert, daß die Zona

fasciculata in einem gewissen verkümmerten Zustande noch übrig blieb. Der Befund am Mark ist dem des Stangl'schen Falles von Tumor der Zucker-ka n d l schen sympathischen Nebenorgane und den bekannten Fällen von Nebennierenmarkgeschwulst (Manasse, Marchand, Suzuki, Berdez) ziemlich ähnlich. An unserem Falle konnte man kein Eintreten der Geschwulstzellen in Venen nachweisen. Indes der Umstand, daß die eine Abkapselung des hyperplastischen Markes nicht stark entwickelt und in der mittleren Partie desselben schon eine Blutung mit beginnender Nekrose des anstoßenden Parenchyms eingetreten war, spricht gegen die benigne Natur der Geschwulst. Die Markzellen schlossen manchmal eine kolloide Kugel ein, die auch interzellular abgestoßen wurde. Welche Beziehung diese Kugel zum biologischen Zustande der Markzellen hatte, lasse ich offen. Die Markzellen waren an und für sich zweifellos in Geschwulstzellen umgewandelt. Ob solche pathologisch veränderten Zellen ebenfalls die normale Funktion, die Produktion des Adrenalins, bewirken könnten, bedarf noch der Aufklärung, obwohl die bisherigen Tatsachen wahrscheinlich machen, daß gewisse Nebennierentumoren Adrenalin produzieren können. Das ist wohl so aufzufassen, daß in einem gewissen Stadium der Tumorentwicklung durch abnorme Reizung der noch intakten Markzellen und durch Sekretion der Tumorzellen eine Überproduktion des Adrenalins stattfinden könnte. Aber im späteren Stadium, wo im Tumorgewebe Blutung und andere regressive Veränderungen eingetreten sind, wird die Adrenalinproduktion nicht mehr vor sich gehen und die Symptome einer mangelhaften Nebennierenfunktion werden auftreten. Ob im vorliegenden Falle die zahlreichen eigentümlichen vielkernigen Riesenzellen gewissermaßen ein Ausdruck der Funktionsvorgänge waren, sei dahingestellt. Bei den Nebennierenblutungen kommen bekanntlich starke Zeichen von Nebenniereninsuffizienz vor. Es ist also an die Möglichkeit zu denken, daß die Hämorrhagie mit Veränderung der Markzellen etwaige Ausfallsymptome ausgelöst hatte.

Was nun die Entstehungsursache der Recklinghausen'schen Krankheit angeht, werden wir, da im vorliegenden Falle klinisch keine diesbezüglich zu verwertende Tatsache ermittelt ist, neben den anatomischen Befunden die einschlägige Literatur in kritische Erwägung ziehen müssen. Beschäftigen wir uns zunächst mit der Nebennierenerkrankung. Die Insuffizienz der Nebennierenfunktion hat offenbar verschiedene Symptome, unter andern Adynamie, Kachexie und nervöse Störungen zur Folge, welche in gleicher Weise sowohl bei Adison'scher Krankheit als auch bei multiplen Hautfibromen auftreten. Mithin denken viele französische Autoren schon seit langem an einen engen Zusammenhang beider Erkrankungen, was aber anatomisch bisher wenig gestützt war. Nach Adrián hatten sich einzig in dem Chauffard'schen Falle pathologische Veränderungen der Nebenniere ergeben. Das ist freilich kein Wunder, wenn man berücksichtigt, daß größtenteils bei Fällen von Recklinghausen'scher Krankheit die Autopsie fehlte und es nicht ausgeschlossen scheint, daß selbst bei der Sektion geringe Veränderungen häufig übersehen

worden sind. Es scheint mir die Nebennierenerkrankung bei Recklinghausen'scher Krankheit insofern eine wichtige Rolle zu spielen, als die Funktion der chrombraunen Zellen, einer Art von Sympathikusderivaten, dabei in irgendwelcher Weise beeinträchtigt wird. Demnach rechne ich auf die Erkrankung des ganzen chrombraunen Systems. In dieser Hinsicht ist es nicht notwendig, jedesmal eine Nebennierenerkrankung nachzuweisen, indem die chrombraunen Zellen irgend-eines Sympathikus erkrankt sind. Es geht vielleicht zu weit, wenn man annimmt, daß die Neurofibromatose auf dem Boden der Erkrankung des chrombraunen Systems entwickelt ist. Vielmehr ist so zu denken, daß die Ursache der letzteren Erkrankung wahrscheinlich in demselben Reize zu finden ist, der zur Fibromatose der Nerven führt. So steht der chrombraune Tumor in gleichem Range mit multiplen Hautfibromen und Fibromen sowohl des Zentralnervensystems als der sympathischen Geflechte der inneren Organe. Es ist dann die Recklinghausen'sche Krankheit als eine Systemerkrankung anzusehen, die von jedem Punkte der Kette der zervbrospinalen, sympathischen und peripherischen Nerven sowie von den chrombraunen Zellen ihren Ausgang nehmen kann. Diese Auffassung deckt gewissermaßen beide Theorien — die toxische Theorie und die der primären Sympathikuserkrankungen — als Ursache der Neurofibromatosis und erklärt eine Reihe von sogenannten Symptomen zweiter Ordnung (wie Ernährungsstörung, intellektuelle Störung, gastrointestinales Leiden, gewisse Sehstörungen, Kopfschmerz, Krämpfe, depressive Zustände, sexuelle Veränderung).

Nach dieser Ansicht ist eine gewisse Erkrankung des Sympathikus und der Nebenniere als eine Teilerscheinung der Recklinghausen'schen Krankheit aufzufassen. Die Entstehungsursache ist wahrscheinlich in kongenitaler Anomalie bzw. in einer Mißbildung in weiterem Sinne zu suchen, wie man seit langem annimmt. Diese Annahme wird in unserem Falle durch das Vorhandensein von Kyphoskoliose und Hautpigmentation unterstützt. Soldan ist geneigt, die Pigmentflecke auf den gleichen nervösen Einfluß wie die Neurofibromatose zurückzuführen. Es liegt aber der Gedanke nahe, daß sie eine gewisse Beziehung zur Erkrankung des chrombraunen Systems hat, wenn man folgende Punkte in Betracht zieht: den Nachweis von Neuberg, daß durch Einwirkung eines Fermentes das Adrenalin in einen braunen Farbstoff umgewandelt wird, und die Versuchsresultate von Zülzer und Lichtwitz, die durch Adrenalininspritzung eine Pigmentation der Nasen- und Lippenhaut hervorgerufen haben. Bei der Patientin von Adrians Fall sollte seit Beginn der Gravidität die Pigmentierung neben der Vermehrung der Hautfibrome zugenommen haben. Ob dies auch für unseren Fall galt, ist unbekannt.

Faßt man endlich die wesentlichen Befunde in kritischer Erwägung zusammen, so ergibt sich folgendes:

1. Die multiplen Hautfibrome gingen von den Bindegewebsscheiden der Nerven aus. Eine Beteiligung der Nervenfasern fand nicht statt.

2. Die Hautanhangsgebilde und die Blutgefäße beteiligten sich sekundär an den fibromatösen Prozessen.

3. In den Hautfibromen trat keine muzinöse Veränderung ein, obwohl sie von der umgebenden Haut tinktoriell verschieden waren. Zahlreiche große Mastzellen kamen bei den größeren Tumorknoten vor, jedoch ließen sich keine sogenannten Hüllplatten nachweisen. Lymphbahnen und Blutgefäße (die letzteren nur bei größeren Tumoren) waren erweitert. Von elastischen Fasern war das Fibromgewebe ganz frei.

4. Was die Geschwulst der Nebenniere anlangt, so ergab sich eine primäre Hyperplasie und Polymorphie der Markzellen, bis zur Ausbildung riesengroßer, vielkerniger Zellen. Es handelte sich hier um eine Geschwulst maligner Natur wegen unvollständiger Abkapselung und Blutungen.

5. Von der Auffassung ausgehend, daß die Erkrankung des chrombraunen Gewebes als zum Morbus Recklinghausen gehörig gerechnet werden soll, betrachte ich das Vorkommen der chrombraunen Geschwulst des Nebennierenmarkes als eine wichtige Teilerscheinung, nicht als eine zufällige Komplikation. Dies erklärt ungezwungen wenigstens eine Reihe von sogenannten Symptomen zweiter Ordnung. In betreff der Entstehungsursache schließe ich mich der dystrophischen Theorie an.

L i t e r a t u r.

A d r i a n , Über allgemeine Neurofibromatose und ihre Komplikationen. Beitr. z. klin. Chir. Bd. 31, 1901. — D e r s e l b e , Sammelreferat über Neurofibromatose. Ztbl. f. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., 1903. — B o r s t , Lehre von den Geschwülsten, 1902. — B r u n s , Geschwülste des Nervensystems, 1908. — C h a u f f a r d , zit. nach Adrians Sammelref. — D a g o n e t , Über eine seltene Geschwulstbildung in der Nebenniere. Ztschr. f. Heilk. Bd. 6, 1885. — H a l l o p e a u , zit. nach Adrians Sammelref. — H a r b i t z , Multiple Neurofibromatosis, 1909. — H e l l e r , Die path. Anatomie der Haut bei Nervenkrankh. Jacobsohn u. A.s Handb. d. path. Anat. des N., 1904. — H i n t z , Zur Kenntnis des Morb. Recklingh. Wien. klin. Wschr. 1909. — K r i e g e , Über das Verhalten der Nervenf. in den multiplen Fibromen der Haut und in den Neuromen. Virch. Arch. Bd. 108, 1887. — K ü s t e r , Über Gliome der Nebenniere. Virch. Arch. Bd. 180, 1905. — L a h m a n n , Die multiplen Fibrome in ihrer Beziehung zu den Neurofibromen. Virch. Arch. Bd. 101, 1885. — L i c h t w i t z , Über einen Fall von Sklerodermie und Morb. Addisoni usw. Arch. f. klin. Med. Bd. 94, 1908. — M a n a s s e , Über d. hyperplast. Tumoren der Nebenniere. Virch. Arch. Bd. 133, 1893. — M a r c h a n d , Beitr. z. Kenntnis der Glandula carotica und der Nebenniere. Virch. Festschr. 1891. — O r t h , Lehrb. d. spez. path. Anat., 1893/94. — v. R e c k l i n g h a u s e n , Über die multipl. Fibrome der Haut und ihre Beziehungen zu den multipl. Neuromen. 1882. — S o l d a n , Lehre von der histogenet. Einheit der Neuromata, der Fibromata mollusca u. d. Elephantiasis congenit. neuromat. Inaug.-Diss., 1896. — S t a n g l , Zur Pathologie der Nebenorgane des Sympathikus. Verh. d. path. Ges. 1902. — S u z u k i , Der chromaffine Tumor des Nebennierenmarks. Berl. klin. Wschr. 1909. — W e i c h s e l b a u m , Ein gangliosum Neurom der Nebenniere. Virch. Arch. Bd. 85, 1881. — W e s t p h a l e n , Multiple Fibrome der Haut und Nerven usw. Virch. Arch. Bd. 110, 1887. — W i e s e l , Beitr. z. Anatomie und Entwicklung d. menschlichen Nebenniere. Anat. Heft 1902. — D e r s e l b e , Zur Pathologie des chromaffinen Systems. Virch. Arch. Bd. 176, 1904. — D e r s e l b e , Bemerkungen zur Arbeit Küsters „Über Gliom der Nebennieren“. Virch. Arch. Bd. 180, 1905. — Z u s c h , Ein Beitrag zur Lehre von den multiplen Fibromen und ihrer Beziehung zu den Neurofibromen. Virch. Arch. Bd. 160, 1900.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. II.

- Fig. 1. Das in der Kutis liegende kleine Fibrom mit Nervenfasern in seiner Mitte; Weigerts Markscheidenfärbung, 125 fache Vergr.
- Fig. 2. Der Fibromknoten, bei welchem der Anteil von dichten Bindegewebszügen und lockeren Fibrillenballen deutlich zu unterscheiden ist; van Gieson'sche Färbung 23 fache Vergr.
- Fig. 3. Die Grenzstelle der reduzierten Rinde und des hyperplastischen Markes der Nebenniere; im Mark sind u. a. die hypertrophierten, großkernigen Zellen und die eine homogene Masse enthaltende Vene nachweisbar. van Gieson's Färbung, 60 fache Vergr.
- Fig. 4. Die hämorrhagisch infiltrierte Partie im chrombraunen Tumor, wo die Zellenanordnung verwirrt ist und eigentümliche riesige Zellen mit großen Kernen sich finden. Färbung nach van Gieson, 100 fache Vergr.

III.

Der primäre Leberkrebs.

(Aus dem II. Path.-anatom. Institute der Universität in Budapest.)

Von

Dr. Max Goldzieher und Dr. Zoltán v. Bókay,

Assistenten des Institutes.

(Hierzu 10 Textfiguren.)

Die Frage des primären Leberkrebses ist in ihrer heutigen Form erst durch Klärung jener Prinzipien gestellt worden, nach welchen die Annahme einer *primären* Geschwulstbildung innerhalb eines Organes überhaupt angenommen werden kann. In der älteren Literatur herrschte ja bekanntlich, besonders den Leberkrebs betreffend, die größte Verwirrung, und erst neueren Arbeiten war es vorbehalten, Klärung zu bringen.

Von größter Wichtigkeit war vor allem die Tatsache, daß der primäre Leberkrebs eine eigentlich seltene Lokalisation des Karzinoms darstellt, im schroffen Gegensatz zu dem so ungemein häufigen und ausgedehnten Vorkommen der metastatischen Leberkarzinose.

Ohne auf das Vorkommen des Leberkrebses statistisch näher einzugehen, erwähnen wir kurz einige Daten: Nach Hansmanns, sowie Riesenfelds Zusammenstellungen des Berliner Sektionsmaterials betragen die Leberkrebs 2,65% aller Obduktionsbefunde, und sind nur 2,3% derselben als primär anzusprechen, was ein Verhältnis zu den anderweitigen Erkrankungen von nicht ganz $\frac{1}{2}\%$ ausmachen würde. Orth hatte unter 713 Krebsfällen nur 2 = 0,28% primäre Leberkrebs.

Diesen deutlich sprechenden und auf gründlicher Sichtung des Material beruhenden Zahlen gegenüber verlieren die älteren Angaben, so z. B. von Rokitsky, der ein Verhältnis von 1 : 4 zwischen primärem und sekundärem Leberkrebs berechnet, wohl alle Beweiskraft. Berücksichtigt muß aber werden, daß das



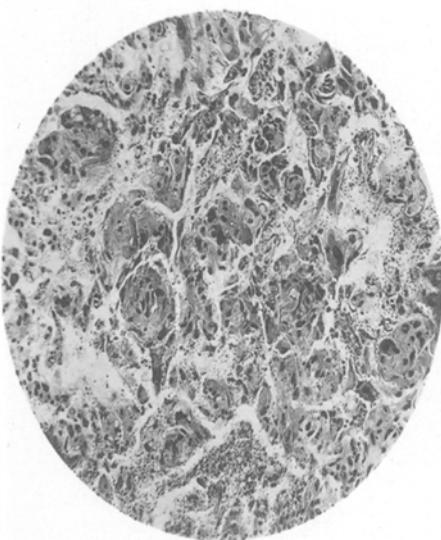
1.



3.



2.



4.