

(Aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses Charlottenburg  
Westend. [Leiter: Prof. Dr. Versé.])

## Über die familiäre Neurofibromatosis mit Untersuchungen über die Häufigkeit von Heredität und Malignität bei der Recklinghausenschen Krankheit.

Von

Dr. med. Geert Hoekstra

aus Utrecht, früher Assistenzarzt am Krankenhouse.

Unter Mitwirkung von Prof. Versé.

Mit 77 Abbildungen in 3 Stammbaumtabellen.

(Eingegangen am 28. Oktober 1921.)

Die Beobachtung von zwei Fällen der Recklinghausenschen Neurofibromatosis bei Vater und Sohn, kompliziert durch eine im Anschluß an Traumen entstandene maligne Entartung einzelner Tumoren, bildete die Veranlassung, die Literatur auf das Vorkommen ähnlicher Erbfälle zu durchforschen. Dabei verfolgten wir vor allem den Gedanken, aus den gleichzeitig bestehenden bzw. mitgeteilten sonstigen Degenerationszeichen für das Hervortreten der Malignität bestimmte Anhaltspunkte aus der Konstitution zu gewinnen. Wir können hier gleich vorwegnehmen, daß das Resultat unserer Nachforschungen kein abgeschlossenes Urteil gestattet, vor allen Dingen deswegen, weil die Autoren niemals die Frage der Neurofibromatose streng unter diesem Gesichtswinkel behandelt und ihre Fälle dementsprechend untersucht und beschrieben haben. Da aber die Erblichkeitsforschung nur ein Abschnitt des großen Konstitutionsproblems ist und dieses mit Recht jetzt wieder in den Vordergrund der medizinischen Forschung und des medizinischen Denkens gerückt ist, so wollen wir gleich hier nachdrücklichst darauf hinweisen, daß es notwendig ist, alle Abweichungen von der Norm in solchen Fällen genau zu registrieren und auch die Beziehungen dieser Abweichungen untereinander, räumliche wie zeitliche, exakt zu fixieren.

Ehe wir auf eine weitere Diskussion der Ergebnisse unserer Literaturstudien eingehen, wollen wir zunächst die von uns beobachteten beiden Fälle kurz beschreiben, da sie gewissermaßen wegen der Exzesse der Krankheit eine Sonderstellung einnehmen<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Eine ausführliche Mitteilung sowohl der Krankengeschichten wie der Sektionsberichte und der histologischen Befunde, die wir hier nur gekürzt wiedergeben werden, ist in der Inaug.-Diss.: Über 2 Fälle von familiärer Neurofibromatosis mit sekundärer traumatischer Sarkomentwicklung usw. von Geert Hoekstra, Berlin, gedruckt am 30. Mai 1921, erfolgt. Ebenda ausführliche Literaturangaben.

Bei dem Vater handelte es sich um einen am 4. Januar 1872 geborenen Arbeiter, namens Adolf Iden, der mehrfach wegen seines Leidens auf die I. Chirurgische Abteilung des Krankenhauses Charlottenburg-Westend aufgenommen wurde.

Aus den verschiedenen Krankengeschichten, für deren Überlassung wir Herrn Geheimrat Prof. Dr. Bessel-Hagen sehr zu Dank verpflichtet sind, lassen wir hier die wichtigsten Daten folgen.

Familienanamnese in bezug auf sein eigenes Leiden negativ. Er selbst bemerkte in seinem 26. Lebensjahr (1898) die Anfänge seines Leidens in Form von kleinen unter der Haut gelegenen Knötchen, von denen einzelne später (1907) stärker zu wachsen anfingen. 1909 stürzte ihm eine Ladung von Eisenteilen auf den linken Fuß, doch machten sich außer bedeutenden Hautabschürfungen zunächst keine weiteren Folgen bemerkbar. Erst nach 14 Tagen traten bohrende Schmerzen und eine Schwellung hinter dem Malleolus int. auf. Die Zunahme der Schmerzen zwang ihn, das Krankenhaus Charlottenburg-Westend aufzusuchen, wo an der Haut des ganzen Körpers zahlreiche Pigmentflecken und Knoten unter der Haut festgestellt wurden, die an den Gliedmaßen dem Hautnervenverlauf entsprachen. Der größte von ihnen saß dicht oberhalb des inneren linken Fußknöchels. Er war hühnereigroß und sehr druckempfindlich. Anfang 1910 wurde er entfernt. Histologisch hatte er den Charakter des Sarkoneurofibroms, während gleichzeitig entnommene kleine Knoten den Bau des reinen Neurofibroms zeigten. Nach 2 Jahren erschien ein Rezidiv von einer weicheren mehr lappigen Beschaffenheit, das durch intensive Auskratzung entfernt wurde. Nach 7 Monaten war eine zweite Auslöffelung notwendig, und nach 3 weiteren Monaten mußte die Amputation des Unterschenkels vorgenommen werden. Alle diese Rezidive hatten histologisch denselben Charakter wie der erste Tumor. 6 Jahre lang war der Pat. beschwerdefrei. Anfang 1919 mußte er sich eine zweite Geschwulst, die sehr rasch am Hinterkopf gewachsen war, entfernen lassen. Diesmal handelte es sich histologisch um ein Sarkom von polymorphzelligem Charakter. Nach 2 Monaten erkrankte der Mann unter zunehmenden Atembeschwerden und starb einen Monat später 1919.

Bei der Sektion (Dr. Marxer) fanden sich zahlreiche Knoten in und unter der Haut der hochgradig abgemagerten Leiche, von denen der größte den Umfang eines Taubeneies hatte. Teilweise waren diese Tumoren gestielt, an der Schläfe bemerkte man rankenartig zusammenhängende knotige Verdickungen der Haut. An den inneren Organen, besonders in den Lungen und den Pleuren, fanden sich zahlreiche grauweißliche Knoten, die an der Oberfläche der Lunge teilweise schildartig oder pilzförmig der Pleura aufsaßen. Auch an der Leber, in beiden Nebennieren und in der Niere waren solche Knoten nachweisbar. An den Nervengeflechten des Sympathicus fanden sich teilweise myxomatös erweichte Tumoren, ebensolche Knoten im Bereich des Vagus und seinen Ästen. Die Sektion des Kopfes und peripheren Nervensystems unterblieb aus äußeren Gründen. Histologisch hatten die Knoten des N. vagus und des N. laryngeus den Bau der gewöhnlichen Neurofibrome. In ihnen waren teilweise ausgedehntere regressive Metamorphosen und Folgeerscheinungen von Blutungen nachzuweisen, teilweise aber auch Atypien des Geschwulstgewebes, indem die Zellkerne hypertrophisch und hyperchromatisch geworden waren und unregelmäßige Formen angenommen hatten unter entsprechender Vergrößerung des Zelleibes. Bei einigen Hautknoten war an den Schnitten der Zusammenhang mit Nervensträngen gut erkennbar. Die Tumoren der Lungen, Nebenniere, Leber bildeten Metastasen des vor einem Vierteljahr entfernten Hinterhauptsarkoms; ihre Zellen waren vielfältig und einem alveolären Bindegewebsgerüst eingelagert.

Die pathologisch-anatomische Diagnose lautete: Neurofibromatosis. Status post ablationem femoris sinistri posterior (amputatio propter neurofibroma sarcomatosum). Cicatrix integumenti capitis regionis occipitalis (extirpatione sarcomatis orta). Sarcomata metastatica pulmonum et pleuarum et hepatis et glandularum suprarenalium et renum. Lipoma jejuni submucosum.

Epikrise. Bei dem 47 jährigen Mann waren also zum ersten Male vor 21 Jahren Knötchen in der Haut aufgetreten, an denen sich 9 Jahre später ein etwas stärkeres Wachstum bemerkbar machte. Nach weiteren 2 Jahren stürzte ihm eine Eisenladung aus einer Handkarre auf den linken Fuß, an welchem sich nach 14 Tagen bohrende Schmerzen und eine Schwellung am inneren Knöchel einstellten. Wegen dieser Beschwerden kam er kurz darauf ins Krankenhaus, wo zahlreiche Pigmentflecke und Knoten an der Haut festgestellt wurden, deren größter, am inneren linken Fußknöchel gelegen, die Größe eines Hühnereis erreicht hatte. Er wurde Anfang Januar 1910 entfernt und als Sarkoneurofibrom mikroskopisch diagnostiziert. 2 Jahre später mußte ein Rezidiv an der gleichen Stelle entfernt werden, das aber wiederum nach 5 Monaten erschien und, da es nicht zu beseitigen war, 3 Jahre nach der ersten Operation die Abnahme des Unterschenkels im Jahre 1913 notwendig machte.

6 Jahre später wurde dann ein zweiter schnell gewachsener Sarkomknoten vom Hinterhaupt entfernt, der histologisch einen anderen Bau hatte wie das erste Sarkom. An den Metastasen dieses zweiten, primär aus einem Neurofibromknoten entstandenen Sarkoms starb dann der Mann 3 Monate später.

Die Grundkrankheit war eine echte Neurofibromatose im Sinne Recklinghausens, eine Geschwulstform, welche nach den Untersuchungen von Versé und späterhin auch von Herxheimer und Roth als eine von dem Nervenbindegewebe ausgehende Neubildung den Neurinomen Verocays oder Neurocytomen Askanazys gegenübergestellt werden muß. Von größter Bedeutung ist die Angabe, daß sich bei diesem Mann, nachdem ein heftiges, mechanisches Trauma einen Nervenknoten am Fuß getroffen hatte, in unmittelbarem Zusammenhang mit diesem Unfall Schmerzen und stärkeres Wachstum bald einstellten. Bei der kurz darauf erfolgten Exstirpation der Geschwulst wurde der sarkomatöse Charakter im Gegensatz zu zwei anderen ebenfalls herausgenommenen Hautknoten durch die mikroskopische Untersuchung zweifellos festgestellt. Dauernde Rezidive zwangen schließlich zur Abnahme des Beins. Späterhin trat dann ein anders geartetes Sarkom am Hinterkopf auf mit einer enorm weitgehenden Zellatypie und eigenen Metastasen. Aber auch in anderen Nervenknoten zeigten sich bei der Sektion bereits die verschieden entwickelten Ansätze zu einer stärkeren Abartung der Zellen nach der

sarkomatösen Seite hin, indem größere Zellformen mit umfangreicheren Kernen in zellreicheren Bezirken auftraten und zahlreiche Mitosen auf eine schnellere Vermehrung hinwiesen. Es erscheint also sukzessive an den verschiedenen Nerventumoren, die äußerlich zuerst vor 21 Jahren sichtbar bzw. bemerkbar wurden, eine immer weitergehende Zellabweichung als Ausdruck der malignen Degeneration. Diese selbst wird einmal auf eine allgemeine Disposition, dann aber zweifellos durch örtliche Einflüsse bestimmt, deren Nachweis sich uns aber in den meisten Fällen entzieht. Eine den Tumorzellen immanente aber eine Zeitlang schlummernde Malignität vorauszusetzen, würde bei der langen Latenzperiode zu gezwungen erscheinen. Denn das ist wohl als sicher anzunehmen, daß zwischen der ersten Entwicklung und dem äußerlichen Hervortreten der Knoten vor 21 Jahren noch eine beträchtliche Zeitspanne liegt.

Ehe wir auf weitere Erörterungen uns einlassen, wollen wir zunächst den zweiten Fall, der den Sohn betrifft, einfügen.

Dieser, namens Herbert, wurde im Jahre 1903 als einziges Kind der Eheleute Iden geboren, nachdem sich bei dem Vater 5 Jahre vorher die ersten Knoten gezeigt hatten. Das Kind war von Anfang an schwächlich und litt zuerst an Rachitis. Später hat es noch Masern durchgemacht. Mit 14 Jahren, Anfang Mai 1917, fiel der Junge eine Treppe herunter und schlug hart mit der rechten Gesäßhälfte auf die Treppenstufen. Bald fiel der Mutter das leidende und blasses Aussehen ihres Sohnes auf, sie gab ihn zur Erholung auf das Land, wo 5 Wochen nach dem Fall sich zum ersten Male Schmerzen in der rechten Gesäßhälfte beim Sitzen bemerkbar machten. Bald trat eine Geschwulst unter dem Gesäßmuskel hervor, die Mitte Juni, als der Junge ins Krankenhaus eingeliefert wurde, kleinaufstgroß war. Die Geschwulst ließ sich nicht vollkommen entfernen und erwies sich als Spindelzellsarkom. Nach einem Jahr erschien sie wieder, obwohl nach der Operation eine intensive Röntgenbehandlung vorgenommen worden war. Sie wurde im Juli 1918 wiederum größtenteils extirpiert und dann abermals mit Röntgenstrahlen behandelt. Ende Oktober 1918 waren zum ersten Male bräunliche Flecken in der Haut und Knoten unter der Haut aufgetreten. Anfang 1919 war die Geschwulst wieder stark gewachsen. Bei der dritten Krankenaufnahme wurden zahlreiche Knoten im Verlauf der peripheren Nerven festgestellt, ebensolche in und unter der Haut. Der Tumor an der rechten Gesäßseite war mannsfaustgroß; der N. ischiadicus zum Teil gelähmt. Die Neubildung vergrößerte sich rasch und ulcerierte infolge Nekrose der Haut. Mitte Juni 1919 starb der hochgradig kachektische Kranke.

Bei der Obduktion (Prof. Dr. Versé und Dr. Max Meyer) zeigte sich, daß der Tumor an der rechten Gesäßhälfte von dem N. ischiadicus ausging, daß allenfalls an den Nerven zahlreiche Knoten, die teilweise sich rosenkranzartig aneinander reihen, zu finden waren, und daß auch der N. sympathetic solche Aufreibungen enthielt. Gehirn, Rückenmark und Dura waren frei. Bei der histologischen Untersuchung der gewöhnlichen Nervenknoten wurde im wesentlichen eine Vermehrung des fibrillären Bindegewebes festgestellt; niemals fanden sich querbandartig angeordnete Kerne, wie sie besonders Verocay beschrieben hat. Dagegen sah man bei einem intra vitam excidierten Hautknoten, wie die Nervenscheide in eine zellreiche Kapsel umgewandelt war und von hier aus offenbar (ähnlich wie vom Periost oder Perichondrium aus) die Anbildung erfolgte. Der Tumorknoten in der rechten Gesäßhälfte bestand zum größten Teil aus spindelzelligem Gewebe, teilweise hatten die Zellen auch einen mehr polymorphen Charak-

ter. Sie wuchsen zapfenartig in die Bündel des noch erhalten gebliebenen Teils des N. ischiadicus vor. Im Zentrum waren ausgedehnte Nekrosen entstanden.

Die anatomische Diagnose lautete: *Neurofibromatosis universalis. Sarcoma exulceratum regionis glutaealis dextrae permagnum. Degeneratio adiposa myocardii.*

Epikrise. Während bei dem Vater multiple Hautgeschwülste spontan bereits 11 Jahre vor der sarkomatösen Entartung eines Neurofibromknotens nach Trauma aufgetreten waren, entwickelt sich bei dem 14jährigen Sohn 5 Wochen nach einem heftigen Falle auf das Gesäß ein maligner Tumor in der Glutäalgegend, ohne daß im übrigen etwas von Neubildungen der Haut oder der Nerven zu bemerken war. Die Operation konnte nur unvollständig ausgeführt werden, die Röntgenbestrahlung beseitigte, soweit es äußerlich festzustellen war, die letzten Reste des Tumors. Nach 9 Monaten erschien ein Rezidiv, das ebenfalls nur unvollständig extirpiert werden konnte. Die anschließende, energisch durchgeföhrte Röntgenbehandlung hatte keinerlei Erfolg, wie das nicht selten beobachtet wird. 15 Monate nach dem Beginn des Sarkoms zeigten sich die ersten bräunlichen Flecke der Haut und knotenförmige Verdickungen in und unter der Haut. Im nächsten Jahre trat dann eine Lähmung des Nervus ischiadicus auf, der bei der Sektion sehr stark verdickt gefunden wurde und oben direkt in die Neubildung überging. Interessant war das Vordringen des Spindelzellsarkoms in den Nerv hinein in Form von zapfenartigen Vorsprüngen. In einem vorher extirpierten Hautknoten war ebenfalls schon eine beginnende Zellatypie festzustellen, ganz ähnlich wie bei den Tumoren des Vaters. Das Sarkom selbst war rein spindelzellig, während beim Vater das erste Sarkom ein Fibrosarkom, das zweite aber ein multiformes war. Dieses letztere hatte Metastasen gesetzt, das erstere nicht; ebenso fehlten Metastasen beim Sohne. Die übrigen Nerventumoren bei dem Sohne hatten den Typus der Neurofibrome. Als besonders erwähnenswert sei hier auf den an einer Stelle erhobenen Befund hingewiesen, wo ein Nervenbündel seitlich in einen Knoten übertrat und dadurch die im letzteren vorhandenen Nervenfasern erheblich vermehrte. Wir weisen besonders auf diese Beobachtung hin, weil bei einer ungünstigen Schnittrichtung leicht dadurch die Täuschung hervorgerufen werden kann, als ob sich die Nervenfasern in dem Knoten vermehrt hätten.

Vergleichen wir die beiden Fälle in bezug auf das erste Auftreten der Nerventumoren, so springt besonders der große zeitliche Unterschied in die Augen, indem sich nämlich beim Vater mit 26 Jahren die ersten Knötchen zeigen, während bei dem 5 Jahre danach geborenen Sohn (dem einzigen Kinde seiner Eltern) diese Knötchen schon im 15. Lebensjahr erscheinen. 15 Monate vorher aber war bei dem Sohn nach einem Fall ein Spindelzellsarkom der Gesäßgegend aufgetreten, das

zweifellos von einem fibromatösen Tumor des Nervus ischiadicus seinen Ausgang genommen hat. Die Knoten der Nerven waren ja auch bei dem Sohn sehr viel größer als bei dem Vater, bei dem sie allerdings nicht vollständig untersucht werden konnten. Bemerkenswert ist weiterhin, daß erst mit ihrem Auftreten auch die bräunlichen Pigmentierungen entstanden. Sonstige Anomalien bezüglich der Entwicklung finden sich weder beim Vater noch beim Sohn. Ihr Intellekt war gut. Auch bei den übrigen Familienmitgliedern waren keine besonderen Degenerationszeichen festzustellen. Bei einer später vorgenommenen Nachprüfung der Verhältnisse konnten wir konstatieren, daß der Vater einen gesunden Bruder und zwei gesunde Schwestern hatte. Eine dritte Schwester war hier im Krankenhaus an Brustkrebs gestorben. Die 18 Kinder dieser Geschwister sind ebenfalls ganz gesund. Das gleiche gilt für die Geschwisterkinder sowie für die Geschwister und Geschwisterkinder der Mutter. Die Eltern waren ebenfalls frei von Tumorbildung. Es war also in der Familie des Vaters unter fünf Geschwistern eines mit der Recklinghausen'schen Krankheit behaftet und vererbte diese auf seinen Sohn, bei dem sich in verstärktem Grade diese Konstitutionsanomalie äußerte, und der an ihr so früh zugrunde ging, daß eine Fortpflanzung unmöglich wurde. Hervorzuheben ist auch noch die Kleinheit der Genitalien und der übrige infantile Habitus des Sohnes, welche als weitere Zeichen der Minderwertigkeit zu deuten sind. Auch die Neigung zur malignen Entartung scheint bei dem Sohne größer gewesen zu sein, da schon so früh das allerdings heftige Trauma eine Sarkomentwicklung auslöste. Von Interesse ist die bei dem Vater beobachtete Erscheinung, daß die zweite Sarkombildung einen bösartigeren Typ darstellte als die erste, daß also mit zunehmendem Alter der Nerventumoren sich auch eine zunehmende Neigung zur malignen Degeneration und eine zunehmende Abartung geltend macht. Es sei noch bemerkt, daß auf sexuellem Gebiet die Libido des Vaters sehr gering war.

Schließlich wäre noch der Rolle des Traumas zu gedenken, welches in beiden Fällen von so großem Einfluß war. Jedenfalls verdankte die erste Sarkombildung (welche beim Sohn auch die letzte war, da er bald daran zugrunde ging) dem Trauma als Gelegenheitsursache ihre Entstehung, das (wie das schon früher bei der Recklinghausen'schen Krankheit öfters beobachtet wurde) ein vorhandenes Fibrom zur stärkeren Wucherung anregte, die dann in atypische Bahnungen geriet. Das zweite primäre Sarkom des Vaters saß am Hinterkopf, eine Stelle, die traumatischen Insulten leicht ausgesetzt ist. Von einem größeren Trauma berichtet uns die Krankengeschichte nichts, was in dieser Phase der Erkrankung bei der erhöhten Bereitschaft zur malignen Entartung auch nicht mehr nötig war. Sagen wir doch an anderen Knoten die Ansätze zu einer atypischen Zellwucherung beim Vater mehr noch als beim Sohn.

Das in unseren Fällen so besonders hervortretende hereditär konstitutionelle Moment, veranlaßte uns, die Literatur mit besonderer Berücksichtigung dieses Verhaltens, soweit es uns möglich war, durchzusehen.

Wir haben die Resultate zu Gruppen zusammengefaßt und zunächst drei abgegrenzt, in denen die Heredität in ausgesprochenster Weise hervortritt. Die erste Gruppe (A) umfaßt die Fälle, bei denen sowohl die Nervengeschwülste wie auch ihre maligne Entartung familiär auftraten. In die zweite Gruppe (B) wurden die Fälle aufgenommen, bei denen die Neurofibromatosis vererbt, eine maligne Entartung der Tumoren aber nur bei einem Familienmitglied vorgekommen war. In die dritte Gruppe (C) reihten wir die Beobachtungen ein, bei denen eine Vererbung der Recklinghausenschen Krankheit vorlag, eine maligne Degeneration aber vollkommen fehlte. Schließlich faßten wir in einer vierten Gruppe (D) noch die Fälle zusammen, bei denen die Neurofibromatosis durch eine maligne Entartung kompliziert wurde, eine Vererbung aber nicht nachweisbar war. Außerdem registrierten wir alle übrigen Abweichungen, wie beispielsweise Pigmentmäler, geistige Minderwertigkeit usw. und stellten entsprechende Tabellen auf, die wir hier aus äußeren Gründen nicht wiedergeben können, die aber an dem schon angegebenen Ort veröffentlicht worden sind (Dissertation von Hoekstra). Dagegen haben wir die den Gruppen A bis C entsprechenden Stammbaumtabellen hier aufgenommen. Diskutieren wir zunächst die Fälle der ersten Gruppe, so ist als reiner, einwandfreier Fall eigentlich nur der unsrige anzuführen. Hier sehen wir sowohl in bezug auf die Neurofibrombildung als auch in bezug auf das Hervortreten der Malignität das hereditäre Moment sich sehr klar abzeichnen, wobei auch eine Steigerung sowohl hinsichtlich des zeitlichen Auftretens als auch der Intensität des Krankheitsprozesses deutlich zum Ausdruck kommt. Wegen der übrigen noch vorkommenden Degenerationszeichen verweisen wir auf unsere vorhergehenden Ausführungen. Nicht ganz so eindeutig sind die Verhältnisse bei der von Mathies beschriebenen Familie, wo bei der Mutter eine sarkomatöse Entartung aufgetreten war, während bei den an derselben Krankheit leidenden Söhnen nur in zwei Fällen von einem myxo-fibromatösen Charakter einzelner Knoten, die höchstens Taubeneigröße erreichten, gesprochen wird. Auch bei der Mutter sollen die maligne entarteten Tumoren einen myxofibromatösen Charakter gehabt haben. Eine eingehendere Mitteilung des histologischen Befundes fehlt. Er sollte später in einer besonderen Arbeit nachgeliefert werden. Der Wechsel im Zellgehalt und in der Beschaffenheit der Zwischensubstanzen bei den noch als benigne zu bezeichnenden Nervenfibromen erfordert Vorsicht bei der Annahme einer sarkomatösen Abartung. Der Beweis, daß es sich in den Fällen von Mathies tatsächlich um eine solche handelte, ist jedenfalls nicht

erbracht. Wie dem auch sei, eine Steigerung nach dieser Richtung hin ist in dieser Familie nicht zu verzeichnen, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, daß die Kinder zur Zeit der Beobachtung sehr jung waren und über den späteren Verlauf Schlüsse nicht zuließen. Wieweit die noch nicht von der Krankheit befallenen weiblichen Abkömmlinge dauernd freibleiben sind, ist auch nicht festzustellen, da sie noch unter 11 Jahren waren. Immerhin waren bei den Söhnen schon mit 5–6 Jahren die ersten Knoten erschienen, während die Mutter erst im 15. Lebensjahre die ersten Anzeichen bemerkte. Jedenfalls kann über diesen Fall nach keiner Richtung hin mangels weiterer Untersuchung abschließend geurteilt werden.

In der zweiten Stammbaumtabelle, welche die Fälle von vererbter Neurofibromatose enthält, wobei bei einem der erkrankten Familienmitglieder eine maligne Umwandlung der Geschwülste eingetreten war, konnten wir 12 Fälle registrieren. Ein Blick auf sie zeigt, daß manche Stammbäume zweifellos sehr lückenhaft sind, es war aber aus den Mitteilungen der Autoren nichts weiter herauszulesen. Wie wichtig aber die ausführliche Darstellung der ganzen Familienverhältnisse ist, die auch in der Tabelle von Lange kaum berücksichtigt sind, das lehrt schon ein flüchtiger Überblick, der bei den ausführlich beschriebenen Fällen, ähnlich wie in Tab. A, meist eine sehr zahlreiche Nachkommenschaft aufdeckt, die an die Verhältnisse bei Hämophilie erinnert. Besonders bemerkenswert sind in dieser Hinsicht der Fall 3 von Recklinghausen und Fall 7 von Adrian. Was das Auftreten der malignen Entartung angeht, so sieht man auch hier fast durchweg, daß sie am unteren Ende der Reihe erscheint, so daß wir darin ein Zeichen der Steigerung in der Intensität der krankhaften Störungen erblicken müssen. Bei der Auswertung der Fälle muß man berücksichtigen, daß manches der frühgestorbenen Kinder, beispielsweise bei den Fällen 2, 3 und 7, wohl die Anlage der Krankheit in sich getragen haben mag. Im Falle 6 (Rolleston) ist zur Zeit der Beobachtung des Vaters bei dem 3jährigen Kinde die starke Pigmentierung in die Erscheinung getreten. Was später hinzugekommen ist, wissen wir nicht. Bei Fall 11 ist in der dritten Generation noch keine Neurofibromatose hervorgetreten, wohl aber bei einer Tochter eine Pigmentation, die bei dem Vater fehlte.

Was die Verteilung auf die beiden Geschlechter angeht, so kommen bei alleiniger Berücksichtigung der Neurofibromatosis in den beiden Stammbaumtabellen A und B auf 10 Frauen 29 Männer. Das Verhältnis stellt sich ungefähr wie 1:3. Eine maligne Entartung findet sich bei 3 Frauen und bei 14 Männern. Das Verhältnis stellt sich hier auf ungefähr 1:5. Wir finden also nach beiden Richtungen hin ein ganz bedeutendes Hervorwiegen des männlichen Geschlechts. Doch sind diese Zahlen viel zu klein, um bindende Schlüsse daraus ziehen zu können.

In der Stammbaumtabelle C sind 63 Fälle zusammengestellt, bei denen eine Vererbung der Neurofibromatosis hervortrat, wo aber eine maligne Degeneration ausblieb. Es gilt für diese Tabelle die schon früher gemachte Einschränkung in gleichem Maße, doch enthält auch sie sehr wertvolle Beiträge, wie z. B. die Fälle Hecker-Czerny (5), Nonne (23), Petrèn (45), Harbitz (51) u. a., die teilweise vier Generationen umfassen. Die Verhältnisse liegen im allgemeinen ähnlich wie bei den in den vorhergehenden Tabellen zusammengefaßten Fällen. Einige Besonderheiten seien namentlich hervorgehoben. So kommt bei dem Fall Harbitz (51) und Berggrün (27) ein Überspringen einer Generation vor. Das Zusammentreffen von teilweise manifesten Erb-anlagen bei dem Elternpaar finden wir bei Hecker - Czerny (5), wo ein Mann behaftet mit Neurofibromatosis die Tochter eines an derselben Krankheit leidenden Mannes heiratet, und deren Kinder und Kindeskinder eine starke Zunahme sowohl in der Zahl und Größe der Tumoren als auch in den Degenerationszeichen erkennen lassen. Bei Müller (12) haben Mann und Frau eine Neurofibromatosis. Einzelheiten konnten wir in diesem Falle nicht nachgehen, da uns nur das Referat zur Verfügung stand. Wie wichtig die Feststellung der sonstigen Degenerationszeichen ist, lehrt der Fall Petrèn (31) und der Fall Rolleston (55). Beim letzteren hatten beide Großeltern Hautpigmentierung, ebenso ein Sohn, bei dem dann eine Neurofibromatosis in Erscheinung trat, und drei von ihren vier Enkeln, von denen die beiden weiblichen auch mit Neurofibromatosis behaftet waren. Im Falle Du Mesnil (6) haben die Enkel nur Pigmentmäler; doch war ihre Entwicklung noch nicht abgeschlossen, so daß man ein endgültiges Urteil nicht fällen kann.

Eine weitere für die Vererbung wichtige Beobachtung ist die Erscheinung, welche in dem Stammbaum der von Dubois (C 62) untersuchten Familie hervortritt, daß sich nämlich bei einer Tochter der zweiten Generation die Neurofibromatose auf die mit dem ersten Mann gezeugte Tochter (dritte Generation) fortgepflanzt hat, während eine mit einem zweiten Manne gezeugte Tochter frei von dieser Krankheit ist. Vom zweiten Manne hatte die Frau außerdem noch einen Sohn, der ebenfalls keinerlei Symptome der Recklinghausenschen Krankheit zeigte. Mit einer Ausnahme beschränkte sich in dieser Familie die Recklinghausesche Krankheit auf weibliche Mitglieder in drei Generationen. In der dritten Generation war durch die Ehe mit einem anderen Mann eine gesunde Tochter vorhanden, so daß man hier annehmen kann, daß durch die Vermischung der beiden Keimplasmen bei den Eltern die Veranlagung der Mutter zur Neurofibromatose ausgelöscht worden ist. Eine Verheiratung einer an Neurofibromatose leidenden Frau hintereinander mit zwei Männern treffen wir noch dreimal in unseren Tabellen, nämlich in B 2, B 3 und C 9. In dem

letzteren Fall konnten wir die näheren Verhältnisse nicht mehr feststellen und ebenso auch nicht bei B 3, wo dieses auch zu keinen weiteren Aufschlüssen geführt haben würde. Dagegen sahen wir bei B 2, daß aus der Ehe sowohl mit dem ersten wie mit dem zweiten Manne je ein Sohn mit Neurofibromatosis und Degenerationszeichen geboren wurde, also entschieden eine Steigerung zu verzeichnen war, während eine Tochter im Säuglingsalter starb. Hier dominierten also die Eigenarten der Mutter derartig, daß die vererbte konstitutionelle Minderwertigkeit in noch höherem Grade bei den mit zwei verschiedenen Männern gezeugten Nachkommen wieder erschien.

Was die Verteilung auf die Geschlechter anbetrifft, so gibt es Familien, wo nur die Töchter befallen sind (s. Königsdorf 18), während bei anderen nur die Söhne (s. Bruns 24) erkrankten. Meistens sind beide Geschlechter beteiligt. Zählen wir die männlichen und weiblichen Kranken zusammen, so kommen wir auf 81 Frauen und 91 Männer, welche an Neurofibromatosis litten. Das Verhältnis stellt sich hier ganz anders wie in den Tabellen A und B; während wir dort 1:3 erhalten, kommen wir hier etwa auf 1:1.

Rechnen wir von allen drei Stammbaumtabellen die Frauen und Männer zusammen, so kommen wir zu folgenden Zahlen: 91 Frauen auf 120 Männern, also zu einem Verhältnis von 3:4.

In den von uns aufgestellten Literaturtabellen<sup>1)</sup> ist die Zahl der beschriebenen Fälle natürlich kleiner als in den Stammbaumtabellen; sie stellt sich auf 152. Hierbei sind die Fälle der vierten Literaturtabelle D mitgerechnet, welche in den Stammbaumtabellen nicht auftreten, da bei ihnen keine Vererbung nachzuweisen ist.

Rechnen wir zu den aus den Stammbaumtabellen sich ergebenden Summen noch die 59 der Tabelle D hinzu, so kommen wir auf eine Gesamtzahl von 270 Fällen, die unseren Untersuchungen zugrunde liegen. In der Tabelle D sind 30 männliche und 25 weibliche Kranke angeführt. In 4 Fällen ist über das Geschlecht nichts mitgeteilt worden. Zählen wir diese Fälle zu den obengenannten hinzu, so kommen wir auf 150 Männer und 116 Frauen. Auch hier bleibt das Verhältnis von 4:3 bestehen. Doch sind alle diese Zahlenreihen nicht groß genug, um ein sicheres Urteil abzugeben.

Werfen wir nun einen Blick auf die Begleiterscheinungen, so fällt besonders das häufige Auftreten von Pigmentierungen auf, die wir unter den 152 Literaturfällen 84 mal ausdrücklich registriert finden. Allerdings können wir nicht für die unbedingte Richtigkeit dieser Zahl einstehen, weil in einigen referierten Fällen, deren Original uns nicht zugänglich war, über diesen Punkt nichts mitgeteilt worden ist, während in anderen Referaten auch darüber erschöpfende Auskunft gegeben

<sup>1)</sup> Siehe Dissertation Hoekstra.

wird. Es besteht natürlich die Möglichkeit, daß bei den ersten Fällen keine Pigmentierungen vorlagen, weswegen eine Notiz darüber unterblieben ist. Viel würde sich jedenfalls an den obengenannten Zahlen nicht ändern, so daß wir als Resultat das Vorkommen von Pigmentmälern usw. in mehr als der Hälfte der Fälle von Neurofibromatosis buchen können. Sehr viel seltener sind andere Anomalien, die ebenfalls in unserer Tabelle verzeichnet sind. (Vgl. dazu die Literaturtabellen in der vorher genannten Dissertation von Hoekstra.)

Von Interesse sind noch diejenigen Beobachtungen, bei denen traumatische Einflüsse auf die Entstehung und das Wachstum der Neurofibrome unverkennbar sind. Es wird stets behauptet, daß die Neurofibrome besonders empfänglich für traumatische Einwirkungen wären. Bei unseren 152 Fällen, über welche genaue Literaturangaben vorliegen, können wir nur in 12 Fällen mit Sicherheit einen Einfluß mechanischer Gewalteinwirkungen, wozu wir auch die Operation rechnen, feststellen. In dieser Zahl sind nicht enthalten 12 Fälle, bei denen sich nach Exstirpation nur ein örtliches Rezidiv einstellte. Rezidive wurden im ganzen 15 mal beobachtet. Drei Fälle gehören aber gleichzeitig auch der ersten Gruppe an (A 2 a, A 2 b sowie D 56). Im ganzen waren bei 64 Fällen operative Eingriffe vermerkt. Betrachten wir kurz noch die näheren Verhältnisse bei der ersten Gruppe, so stehen im Vordergrund die von uns mitgeteilten Beobachtungen (Fälle A 2 a und A 2 b), bei denen beim Vater sowohl wie beim Sohn ziemlich unmittelbar nach dem Trauma und an derselben Stelle eine maligne Entartung der Nerventumoren aufgetreten war. Wenn auch Ansätze zu einer Zellabartung in anderen Geschwülsten nachzuweisen waren, so ist doch hier der Einfluß des Traumas jedenfalls im Sinne einer Beschleunigung dieser Umwandlung unverkennbar. Ganz ähnliche Beziehungen finden sich bei dem Fall D 56 (Vers é), bei dem sich nach einem Sturz in ein Kohlenschüttloch eine maligne Entartung eines Nerventumors einstellte, und vielleicht auch bei dem Fall D 20 (Pomorski), wo 6 Wochen vor Aufnahme ins Krankenhaus der Patient auf einen Sandhaufen gestürzt war und sich dann ein Sarkom an der rechten Thoraxhälfte bei vorher schon vorhandenen Neurofibromen entwickelt hatte. In den Fällen B 2 b (Genersich), C 49 (Marx) und D 18 (Heydweiller) sind direkte Beziehungen zwischen Trauma und dem ersten Auftreten des Tumors gegeben. Im erst erwähnten Fall handelt es sich um einen Schlag gegen die Stirn im 15. Lebensjahr, dem unmittelbar die erste Tumorbildung gefolgt war. Beim zweiten Fall entstand nach einem Wespenstich und nach einem Schlag an derselben Stelle ein Tumor bei einem erblich belasteten Individuum. Der dritte Fall betraf einen 45-jährigen, mit Degenerationszeichen behafteten Menschen, bei dem ein Tumor des Knies nach Trauma

entstand und maligne entartete. Dagegen liegt in einem anderen Fall (D 38, Delore) das Trauma ein Jahr zurück. Nach diesem Zeitraum entstand dort ein maligner Tumor. Hier ist der Zusammenhang zwischen Tumor und Trauma zweifelhaft, jedenfalls nicht klar zu übersehen.

In anderen Fällen ist nach Exstirpation eines Tumors vermehrtes Wachstum der anderen beobachtet worden. Hierher gehören die Fälle B 1 b (Hitchcock), D 22 (v. Büngner) und B 12 (Herxheimer und Roth).

Außer Trauma sollen auch noch andere krankhafte Veränderungen in einigen Fällen eine Einwirkung auf die Ausbildung der Nerventumoren ausgeübt haben. So erwähnt Generisch (B 2 a), daß die Hauttumoren im Anschluß an die Heilung eines Ekzems hervorgetreten seien, und Rostlon (C 55), daß bei zwei Verwandten nach Diphtherie bzw. Pneumonie die Tumoren zunahmen, während bei einem dritten Verwandten sich die Pigmentation nach Diphtherie weiter ausdehnte. Wie weit die Menopause in dem Fall von Bourcy - Lavastine (C 36) auf das Wachstum eines Tumors bei einer Frau, die seit ihrem 15. Lebensjahr Fibromata mollusca aufwies, von Einfluß war, ist etwas schwer abzuschätzen.

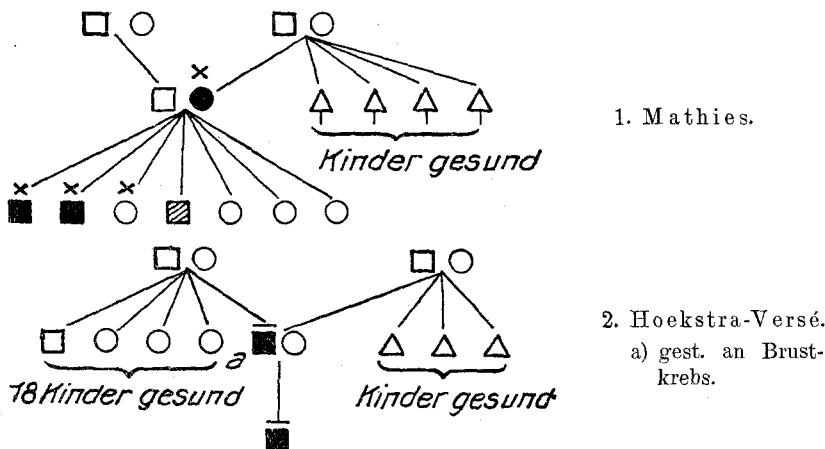
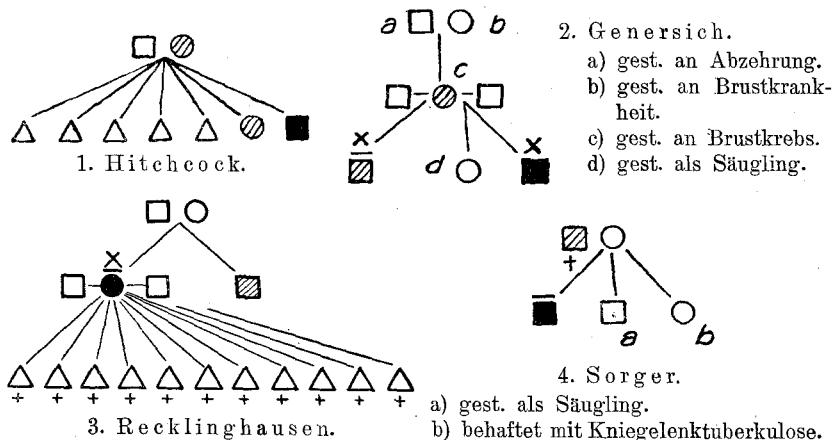
Jedenfalls müssen wir die Rolle des Traumas bei der Entwicklung dieser Nervengeschwülste bei genauerer Prüfung sehr einschränken, mehr als dies nach den geläufigen Anschauungen für möglich erschien. Es sind von den 152 Fällen nur 7, wo eine direkte Beeinflussung durch das Trauma sicher nachzuweisen ist, und nur 3, wo eine mittelbare Einwirkung auf die anderen Geschwülste vorzuliegen scheint. Die Wirkung des Traumas kann bei dieser auf kongenitaler Anlage beruhenden Systemerkrankung nur eine auslösende bzw. wachstumsbeschleunigende sein, was übrigens auch für alle übrigen Tumorarten gilt, bei denen das kongenitale Moment mehr zurücktritt oder ganz fehlt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß sich uns die Neurofibromatose als eine auf kongenitaler Anlage beruhende Systemerkrankung darstellt, die gelegentlich über vier Generationen hindurch zu verfolgen ist und bei diesem Erbgang an Schwere und Ausdehnung fast immer zunimmt. Sie ist oft kombiniert mit andersartigen Degenerationszeichen und Anomalien, von denen die abnorme Pigmentation am meisten verbreitet ist und in mehr als der Hälfte der Fälle gefunden wird, wobei sie auch bei den Erbfällen die Neurofibromatose selbst quasi vertreten kann. Individuen mit solchen Degenerationszeichen können bei einer Verheiratung Nachkommen mit ausgesprochener Neurofibromatose erzeugen, was vom Standpunkt der Eugenik von Bedeutung ist. Die Rolle des Traumas tritt bei der Entstehung der Geschwülste ziemlich zurück; es hat jedenfalls nicht entfernt das Gewicht, welches man ihm vielfach zugemessen hat. Immerhin gibt es vereinzelte Fälle, wie die von uns beschriebenen, bei denen es anscheinend im Vordergrund des ganzen Krankheitsbildes steht.

**Stammbaumtabellen.**

Erklärung der Zeichen.

- = Mann.
- = Weib.
- = Kind.
- = Mann mit abnormen Pigmentationen.
- = Mann mit sonstigen Degenerationszeichen.
- = Mann mit Neurofibromatosis.
- = Mann mit Neurofibromatosis und maligner Degeneration.

**Tabelle A.****Tabelle B.**

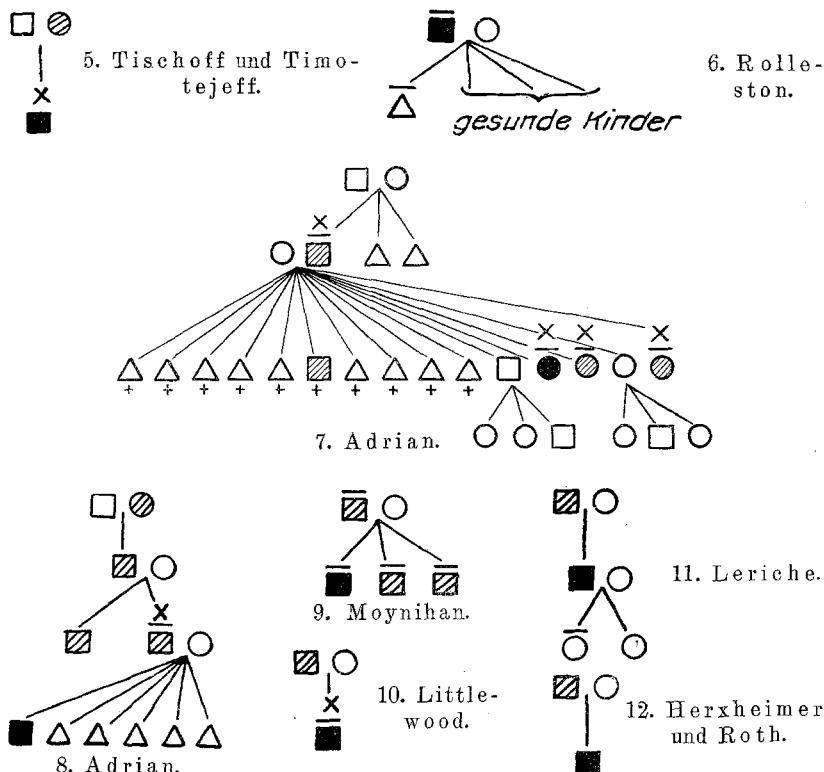
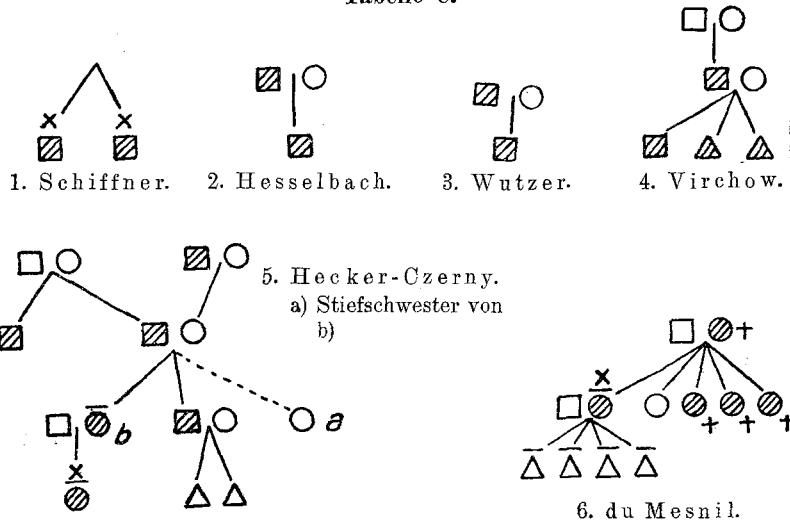
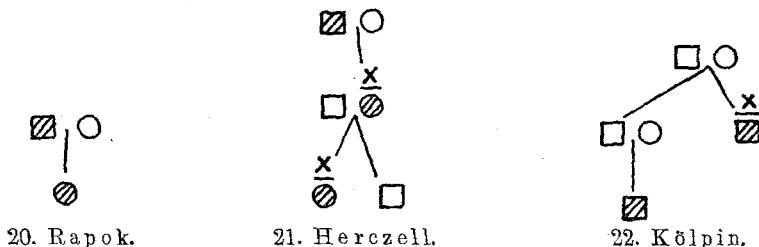
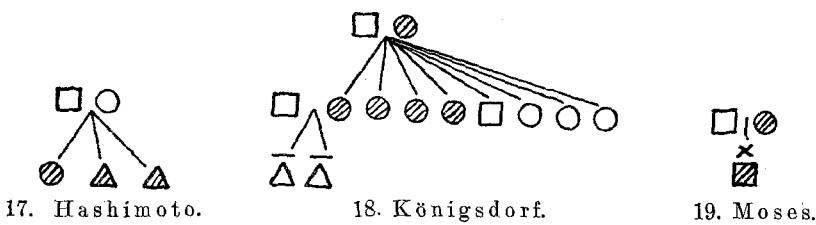
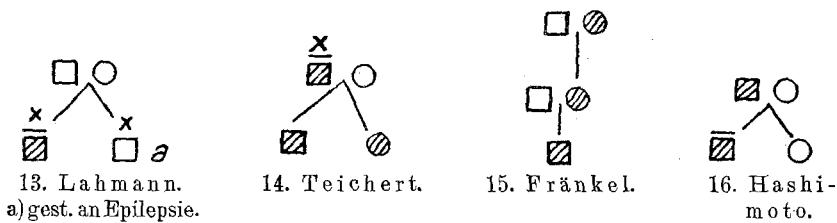
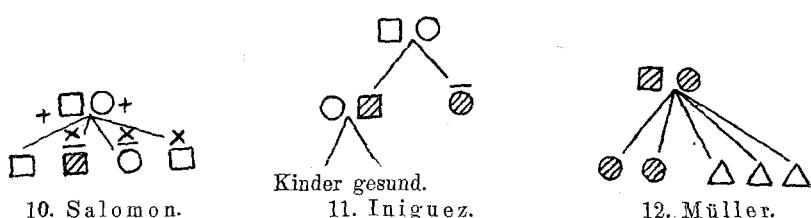
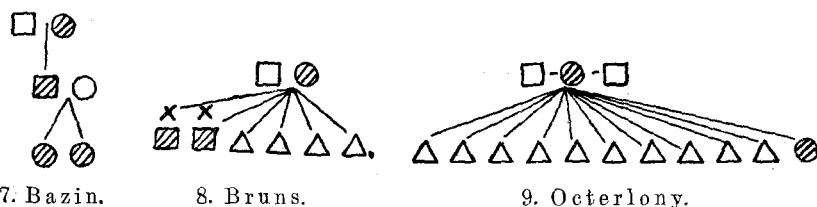
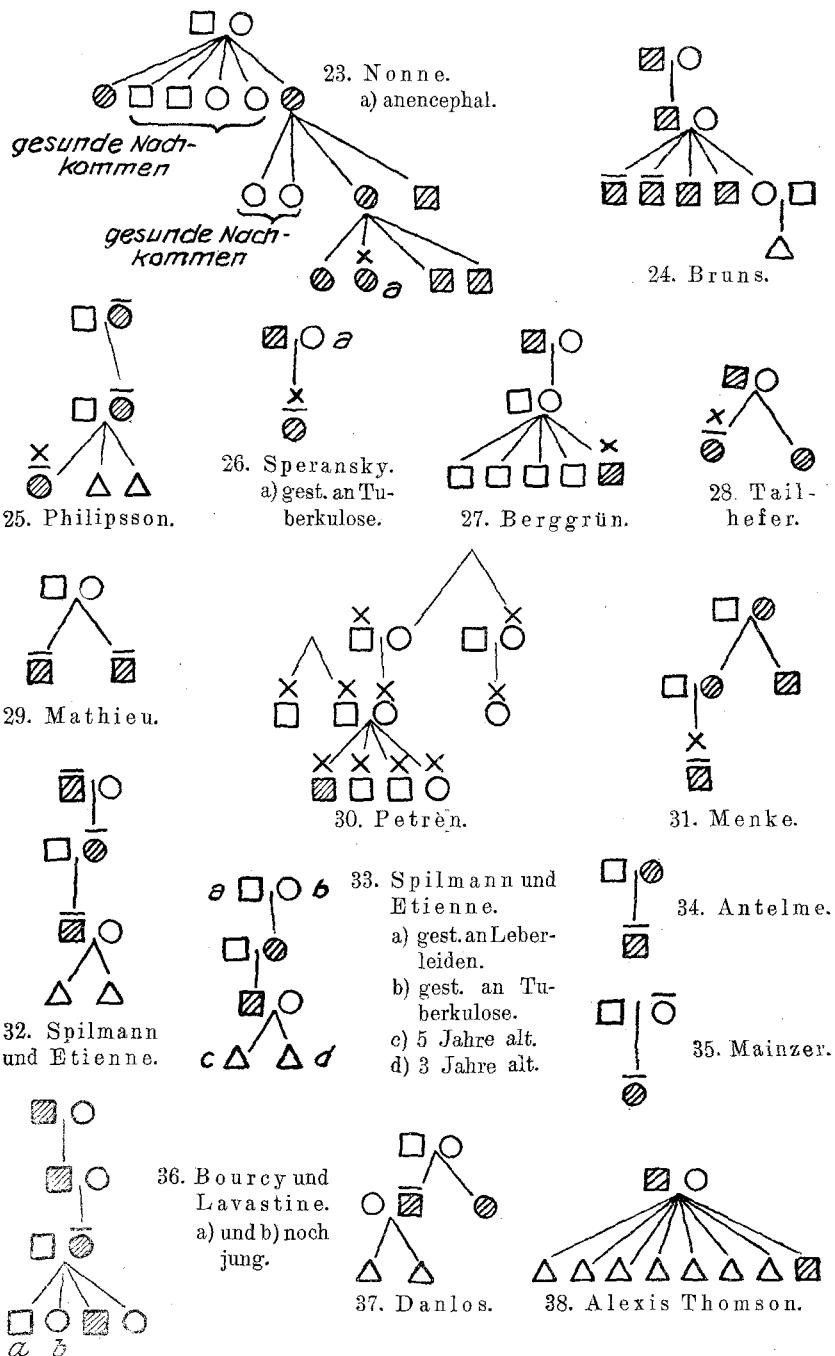
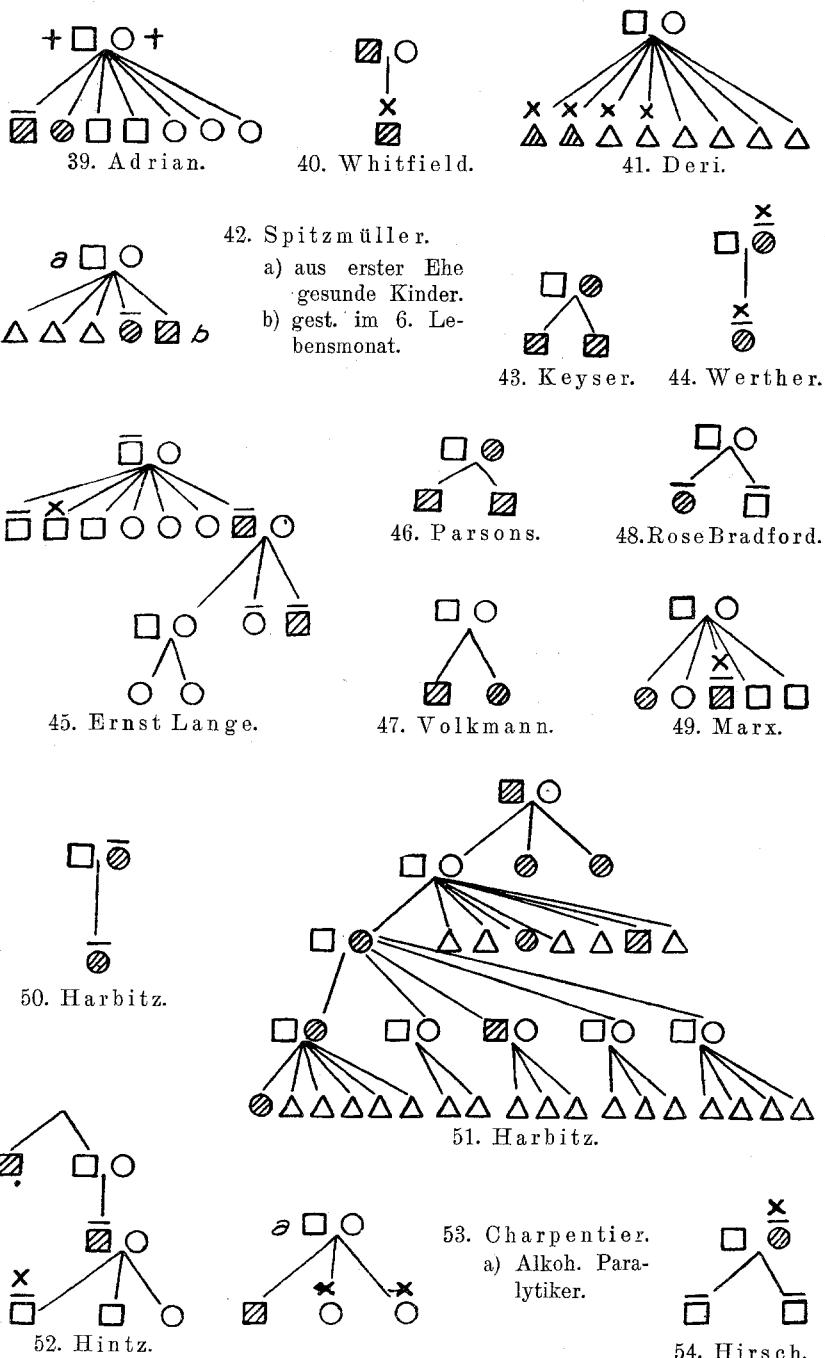


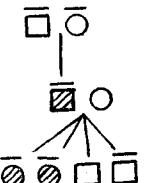
Tabelle C.







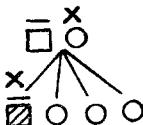
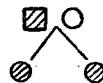
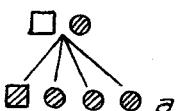
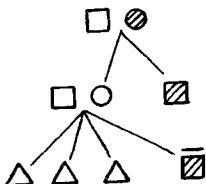




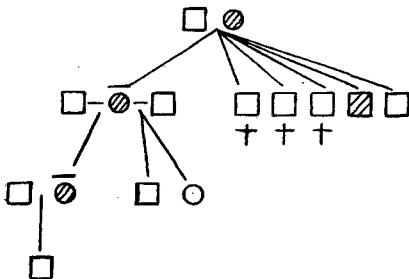
55. Rolleston.



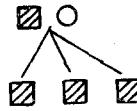
56. Klinger.

57. Wolfssohn  
und Marcuse.58. Rispal  
und Lavau.59. Billington.  
a) gest. an Krebs.60. Bassoe  
und Nusum.

61. Harbitz.



62. Dubois.

63. Humbert  
und Naville.