

(Aus dem pathologischen Institut des Krankenhauses München-Schwabing.
[Prof. Dr. Oberndorfer].)

Beitrag zur Kenntnis des „Neurinoma Verocay“.
(Multiple Geschwülste am Rückenmark und an den peripheren Nerven).

Von
Dr. med. Adolf Wallner.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. Oktober 1921.)

Trotz der vielen Arbeiten, die über die multiplen Neurofibrome (Recklinghausensche Krankheit) erschienen sind, ließ sich bis in die neueste Zeit keine einheitliche Auffassung über den histologischen Aufbau bzw. die Entstehung der multiplen Nervenknoten erzielen, so daß Kaufmann noch weitere Untersuchungen empfiehlt.

Hier soll nun über einen Fall von Recklinghausenscher Krankheit berichtet werden, der wegen zahlreicher, am Rückenmark auftretender Knötchen besonderes Interesse verdient, da „Geschwülste des Zentralnervensystems bei dieser Krankheit eine große Seltenheit sind“ (Harbitz).

A.

Auszug aus der Krankengeschichte:

(I. med. Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing, Prof. Dr. Kerschensteiner).

I. Vorgeschichte:

I. G., 75jähriger Gastwirt, aufgenommen am 3. XII. 1919. Vorgeschichte: Vor ca. 45 Jahren, also mit 30 Jahren, trat am linken Unterschenkel eine schmerzhafte, kleine Geschwulst auf, die nie mehr zurückging; sie wurde vor 5 Jahren (1914) entfernt. Auf Anfrage ist von dem Chirurgen keine Auskunft zu erhalten.

1913 begann am linken Bein eine langsam fortschreitende Contractur, die eine völlige Streckung dieses Gliedes nicht mehr zuließ.

Seit 1907 traten dieselben Erscheinungen ganz allmählich auch am rechten Bein auf, doch konnte Pat. noch bis Ende 1917 mit 2 Stöcken gehen. Von da ab ist er gehunfähig. Seit einigen Wochen nun können beide Arme nicht mehr hochgehoben werden; nebenbei bestehen dauernde, sehr heftige Schmerzen, die sich manchmal noch krampfartig steigern und von den Beinen bis zur Brust heraufziehen. Schlaf sehr schlecht. Über Familienvorgeschichte, insbesondere Heredität, finden sich in der Krankengeschichte keine Angaben.

2. Befund:

Schusterbrust. Starke Druckempfindlichkeit der Lendenwirbelsäule.
Lungen und Herz ohne Befund.

Abdomen und Abdominalorgane ohne Befund.

Extremitäten: die Arme können nur bis zur Horizontalen gehoben werden; beide Beine in Hüft- und Kniegelenk maximal gebeugt, aktiv und passiv nur wenig beweglich, stark atrophisch. Am linken Unterschenkel, etwa an der Grenze zwischen oberem und mittlerem Drittel, einwärts von der Tibiakante, eine strichförmige, 7 cm lange Narbe, darunter eine fast pflaumengroße, äußerst schmerzhaftes Geschwulst, die anscheinend dem Periost aufsitzt. Etwas oberhalb und mehr medial ein haselnußgroßer, ebenfalls sehr schmerzhafter, beweglicher Knoten. Haut über diesen Gebilden verschieblich, unverändert; die Leistendrüsen links etwas vergrößert, hart.

Reflexe: Achilles- und Patellarsehnenreflexe nicht auslösbar. Babinski und Oppenheim negativ. Sensibilität für alle Qualitäten vollständig intakt.

Augenbewegungen und Pupillen ohne Befund. Augenhintergrund normal.

Wassermannsche Reaktion im Blute negativ.

Klinische Diagnose: Recklinghausensche Krankheit?

15. I. 1920. Dicht oberhalb der zuletzt beschriebenen Geschwulst haben sich an der medialen Seite des linken Knies zwei ähnliche, etwa bohnen große Geschwülste gebildet, die langsam wachsen; ebenso in der Kniekehle.

Während des 5½ monatigen Krankenlagers verfällt Pat. immer mehr; seit Anfang Mai treten dann Fieber und bronchopneumonische Erscheinungen in den Vordergrund; am 14. V. 1920 Exitus.

B.

Sektionsbericht (abgekürzt) Nr. 328/20 (15. V. 1920).

Leiche eines 75jährigen Mannes, Größe 154 cm, Gewicht 30 kg.

Schädeldach dünn. Dura ohne Befund. Meningen milchig getrübt. Gefäße an der Hirnbasis derber als normal, zeigen gelbliche Einlagerungen. Gehirn klein, auf dem Schnitt ohne jegliche Veränderung. Hypophyse ohne Befund. Gehirnnerven ebenfalls ohne Befund.

Das Rückenmark zeigt am Beginn der Cauda equina eine bohnen große, den rechten Vordersträngen aufsitzende, graue, gallertige, kleinhöckerige Geschwulst; eine erbsengroße Geschwulst etwas höher an der linken Hinterseite des Rückenmarks; eine weitere erbsengroße, dem linken Hinterhorn aufsitzende

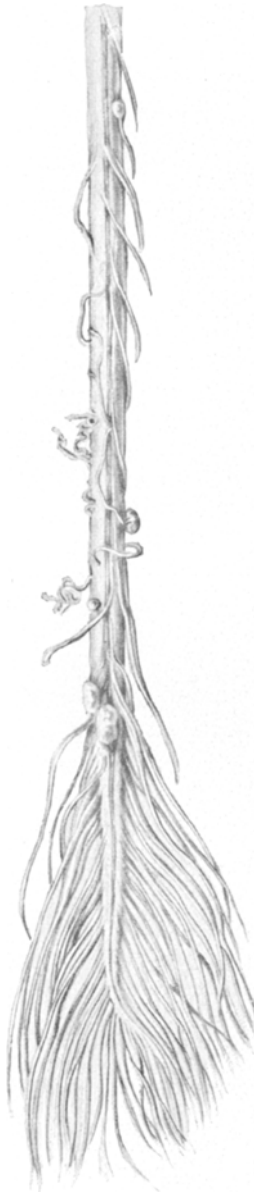


Abb. 1. Neurofibrome des Rm. bei Recklinghausenscher Erkrankung.

Geschwulst findet sich noch im Bereiche des Conus medullaris; diese Tumoren scheinen mit den weichen Häuten ziemlich stark verlötet; 3 cm über diesen Geschwülsten eine über hirsekorngroße, weißliche, höckerige Geschwulst; eine ähnliche, aber mehr glatte, stecknadelkopfgroße Geschwulst sitzt an einem Nervenästchen des mittleren Brustmarkes links. Die Geschwülstchen haben gummiartige Konsistenz, sitzen ausnahmslos innerhalb der Durascheide und lassen meist einen Zusammenhang mit den Nervenbündeln erkennen, die am Vorderhorn aus-, bezw. am Hinterhorn eintreten (s. Abb. 1).

Auf Querschnitten zeigt das Rückenmark keinerlei Veränderungen. Grenzstränge des Sympathicus ohne Befund. Ganglion coeliacum ohne Befund. Mesenterialnerven ebenfalls ohne Befund.

Nebennieren: Rinde schmal, Mark weißgrau, ohne Befund. Die Intervertebralganglien ohne Veränderung. Beine in Hüft- und Kniegelenk in starker Beugecontractur, sehr atrophisch, Gelenkkapsel geschrumpft und verdickt. In der linken Leistenbeuge, in der linken Kniekehle und an der Innenseite des linken Unterschenkels findet sich eine Reihe bis kirschgroßer, elastischer Knoten, die in Zusammenhang mit Nerven stehen. Der größte dieser Knoten hat die Tibia oberflächlich usuriert. Auch in der rechten Kniekehle wird ein ähnliches, erbsengroßes Knötchen gefunden. Leistendrüsen links verhärtet. Linker Nervus ischiadicus im Vergleich zum rechten sehr stark verdickt.

Gesamtdiagnose:

Neurofibromatosis (Recklinghausensche Krankheit). Neurofibrome in beiden Kniegegenden, an den Rückenmarkswurzeln. Kompression des Rückenmarkes in der Gegend des unteren Lendenmarkes. Contracturen der Hüft- und Kniegelenke mit Kapselverdickungen. Synechie des Herzbeutels. Atheromatose der Coronararterien, der Aorta und der Hirngefäße. Fibröse Myodegeneratio cordis. Geringe Erweiterung des linken Herzens. Hyperämie und Ödem der Lungen. Bronchitis. Lungenemphysem. Konfluierende Bronchopneumonie des linken Unterlappens mit beginnender Pleuritis fibrinosa. Alte Pleuraverwachsungen rechts. Alte Lungenspitzennarbe rechts. Verkäsende und verkalkende Bifurkationsdrüsen. Nephrosklerose. Kyphoskoliose leichten Grades. Decubitus.

Die einzelnen, bei der Sektion im Zusammenhang entnommenen Geschwulstknoten werden einer genaueren Betrachtung unterzogen:

Die Rückenmarksknoten erweisen sich auf der Schnittfläche von grauweißer Farbe; weitere Beobachtungen sind mit bloßem Auge nicht zu machen.

Vom Leistendrüsenpaket werden die einzelnen Drüsen präparatorisch herausgesetzt. Sie sind vergrößert und derb, mit gut erkennbarem Hilus. Ihre Schnittfläche zeigt eine deutliche Kapsel, der innen weiches, blutreiches Gewebe anliegt. Vom Hilus gegen das Innere ziehen weiße, derbe Bindegewebsstränge.

Dicht unterhalb der Leistendrüsen sind noch mehrere Knoten vorhanden, die klinisch vielleicht für Drüsen gehalten wurden. Diese Gebilde sind länglich, einem kleinen Dattelnkern nicht unähnlich.

An ihnen wie auch an den herauspräparierten Knoten des linken Unterschenkels läßt sich ein deutlicher Zusammenhang mit Nerven feststellen (s. Abb. 2).

Sie sind in den Verlauf eines größeren Nerven als rosenkranzartige Verdickungen eingeschaltet oder sie liegen seitlich einem feinen Nervenaste an. Die Knoten sind elastisch, auf dem Schnitt gelblichweiß, mit leicht bräunlicher Punktierung; jedes Geschwülstchen ist von einer gut erkennbaren, derberen Kapsel umschlossen, die weiße Bindegewebsstränge jeweils in den Knoten hineinsendet und so seine Schnittfläche mehr oder weniger in Felder teilt.

Zur pathologisch-histologischen Bearbeitung wurden von dem größten der Rückenmarkstumoren und einem Oberschenkelknoten sowie von zwei Unterschenkelknoten und einer Leistendrüse je ein Stückchen entnommen.

Die Untersuchung erstreckte sich weiterhin auf die beiden sympathischen Grenzstränge, auf einzelne Ganglien des Brustsympathicus und das Ganglion coeliacum, auf einige Spinalganglien des Lendenmarkes, sowie auf die Hypophyse und endlich auf die beiden Nervi ischiadici.

An Färbemethoden gelangten neben den gebräuchlichen (Hämatoxylin-Eosin und van Gieson) noch die Bindegewebsfärbungen nach Heidenhain und Mallory-Hueter, sowie die Markscheidenfärbungen nach Weigert, Bielschowsky, Spielmeyer, Gierlich-Herxheimer zur Anwendung.

Zur Darstellung markloser Nervenfasern wurde die von Schmaus-Chilesotti angegebene Methode gewählt.

Mikroskopischer Befund:

1. Rückenmarkstumor (Hämatoxylin-Eosinfärbung).

Der Knoten ist vollständig circumscripirt, rund, von einigen Lagen konzentrisch geschichteten Gewebes umgeben, die sich aber vom übrigen Gewebe des Geschwülstchens nicht unterscheiden. An einzelnen Stellen haftet dieser umhüllenden Schicht ganz lockeres Bindegewebe mit kleinen, ovalen Kernen an (Pia). In einem Segment dieses Geschwülstchens tritt ein breiter Streifen radiär gerichteter Fasern mit länglichen Kernen und blaß-gefärbtem Protoplasma ins Geschwülstchen ein. Er unterscheidet sich von der Hauptmasse des Knötchens deutlich und ist schon bei der Hämatoxylin-Eosinfärbung als markhaltiger Nerv zu erkennen.

Das eigentliche Geschwulstgewebe nun bietet bei kleiner Vergrößerung ein sehr zellreiches Bild, das einem Fibromyom, oder besser, einem Amputationsneurom



Abb. 2. Neurofibromatosis
Recklinghausen.

nicht unähnlich erscheint. Es verlaufen nach allen Richtungen gewellte, blaßrote, fast gelbe Fasern mit parallel gestellten, längs-ovalen oder breiten, leicht gebogenen Kernen mit gut erkennbaren Kernkörperchen, die kettenförmig aneinander gereiht erscheinen. Diese Fasern bilden an einzelnen Stellen Wirbeln und Schichtungskugeln ähnliche Formen. Manche dieser korbgeflechtartigen Wirbel, die noch zellreicher sind als das übrige Gewebe, besonders am Rande, zeigen im Zentrum hyaline Scheiben von geringerer oder stärkerer Ausdehnung. An der Peripherie des Geschwülstchens liegen mehrere rein hyaline Scheiben, zweifellos Endstadien zellreicher Knäuel. Daneben sieht man auch hyalin aussehende Bänder, insbesondere in der Umgebung des einstrahlenden, markhaltigen Nerven. Man kann die Umwandlung eines sonst zellreichen Wirbels in diese zuletzt geschilderten, hyalinen Scheiben bruchstückweise verfolgen. Neben sehr zellreichen, infolge des Kernreichtums blauvioletten Wirbeln finden sich solche, die eine mehr verschwommene Kernstruktur und eine stärkere Bindegewebsteilnahme aufweisen bis zu Stellen, an denen jeglicher zellreichere Anteil durch derbes, ganz strukturloses, äußerst kernarmes Bindegewebe ersetzt ist.

Eine genauere Bestimmung der Gewebsart ermöglicht die van Giesonsche Färbung. Abgesehen von den stark rot gefärbten, oben beschriebenen hyalinen Kugeln und einigen derberen, homogenen, roten Streifen weist das ganze Bild einen deutlich gelben Ton auf, dem nur ab und zu feinste, rote Fasern beigemischt sind, insbesondere im Bereiche der Wirbelbildungen. Hier bemerkt man vereinzelt Bilder, die große Ähnlichkeit haben mit der in der Arbeit von Herxheimer-Roth abgebildeten und beschriebenen Wucherung der Scheidenzellen und Endothelien um einen feinen Hautnerven.

Die Färbung nach marklosen Nervenfasern verläuft ergebnislos. Bei der Urancarminfärbung nach Schmaus-Chilesotti erhält man zwar den Eindruck, daß die in der Mitte der hyalinen Scheiben und auch manchmal in einem Wirbel sichtbaren, ganz dunkelrot gefärbten Pünktchen quergetroffene Achsenzylinder seien, doch läßt sich dies nicht mit Sicherheit behaupten.

Bessere und interessantere Befunde liefern die Markscheidenfärbungen nach Weigert, Gierlich-Herxheimer und Spielmeyer.

Der ins Knötchen eintretende normale, markhaltige Nerv läuft teils außen am Rande des Knötchens vorbei, größtenteils geht er aber durchs Geschwülstchen hindurch. Gleich nach dem Eintritt werden die einzelnen markhaltigen Nervenfasern durch zwischen ihnen auftretende, stark vermehrte Zellen auseinander gedrängt; sie nehmen gegen das Zentrum zu immer mehr an Zahl ab. Die an und für sich schon spärlichen Nervenfasern sind vorwiegend in den längsgetroffenen Gewebszügen zu finden; in den Wirbeln hingegen und in den quergeschnittenen Zügen — es sind alle Übergänge vom längsverlaufenden, schräg- und quergeschnittenen Gewebszug im Bilde vorhanden — lassen sich markhaltige Nervenfasern schwer und nur ganz vereinzelt finden, leichter noch in Schrägschnitten. In den derben, kleinen, hyalinen Scheiben, die oben schon als Folge- bzw. Endzustände der in den Wirbelbildungen stellenweise erkennbaren regressiven Veränderungen angesehen werden, sind nur ganz vereinzelt noch markhaltige Nervenfasern vorhanden; daß dies aber der Fall ist, wenn auch selten, ist an einer Stelle, in der Nähe des Nerveneintritts, zu ersehen. Hier liegt neben mehreren quergeschnittenen ein längsgetroffener, hyaliner Zylinder, dessen Mantel zu beiden Seiten den in der Mitte befindlichen markhaltigen Nerven begleitet. Meistens schließen die hyalinen Mäntel nur noch schwarzgefärbte Markscheidenreste ein.

Die markhaltigen Nervenfasern im Knoten zeigen verschiedene degenerative Veränderungen: Verdickungen, Myelintropfen, Knickungen, Schwund der Ranvier'schen Schnürringe sind neben mehr oder weniger ausgedehntem Schwund der

Markscheiden zu beobachten. Ohne Zweifel ging ein großer Teil der markhaltigen Nervenfasern zugrunde.

Die Blutversorgung des Knötchens vermitteln zahlreiche Capillaren mit vollkommen normalem Endothel; sie bieten daher keinerlei Anhaltspunkt für eine Beteiligung der Capillarendothelien an der Geschwulstbildung, wie Herxheimer und Roth fanden. Mastzellen, deren Auftreten Verocay beschrieb, waren hier nicht aufzufinden.

Welches Gewebe stellt nun hier den Geschwulstbestandteil dar?

Die Bindegewebsfärbungen ergeben keinen Anhaltspunkt für eine stärkere Beteiligung des Bindegewebes am Aufbau des kleinen Knotens. Auch histologisch lassen sich die Kerne des Geschwulstgewebes, ihrer Form, Größe und Anordnung nach, nicht als typische Bindegewebs-

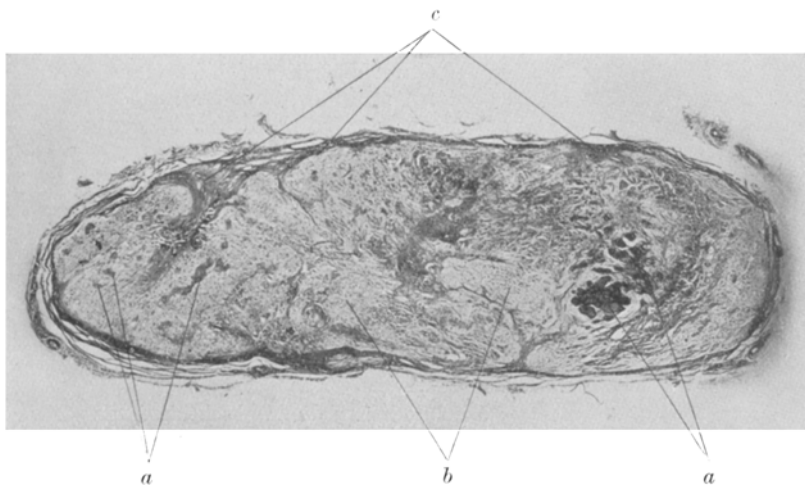


Abb. 3.

kerne auffassen; sie gleichen vielmehr nach ihrer Gestalt und ihrer konzentrischen Anordnung um erhaltene Nervenfasern den Schwannschen Scheidenzellen. Man kann diese Ansicht durch einen Vergleich der als Schwannsche Scheidenzellen angesprochenen Zellen des Geschwülstchens mit den sicheren Neurilemmzellen des eintretenden markhaltigen Nerven bestätigen.

2. Oberschenkelknoten: Der Oberschenkelknoten zeigt im Hämatoxylin-Eosinpräparat eine deutliche derbe, kernarme Kapsel aus parallel gefasertem Bindegewebe, die mehrere Septen und Stränge nach Art der Milztrabekel ins Innere des Geschwülstchens sendet. In der Kapsel und deren Abzweigungen finden sich zahlreiche, z. T. dickwandige Gefäße. Das Gewebe nun, das die Geschwulst aufbaut, läßt im wesentlichen 3 Bestandteile erkennen. (S. Abb. 3.)

Der größte Teil des Knotens besteht aus sehr aufgelockertem, ödematös-gequollenem, feinstfibrillärem, wirrem Gewebe. An einzelnen Stellen ist dieses Gewebe schleimig umgewandelt, enthält Sternzellen mit ganz dünnen Ausläufern. Ab und zu sind hier kleine Lymphocytenansammlungen eingestreut. Besonders

schön erkennt man diese Einzelheiten bei den Präparaten, die nach den von Mallory-Hueter und Heidenhain angegebenen Methoden gefärbt sind.

Neben diesen locker aufgebauten Geschwulstanteilen treten Stellen dichteren, kernreichen, violettgefärbten Gewebes hervor, in dem die Fasern zum kleinsten Teil regellos, zum größten Teil aber doch in einer Hauptrichtung parallel verlaufen und allmählich in das umgebende, lockere Fasergewebe übergehen. Die Kerne sind längsoval, manchmal stäbchenförmig, leicht gebogen, an parallel gefaserten Stellen in gut erkennbarer Kettenform angeordnet. Sie sind kürzer und plumper als die Bindegewebskerne der Kapsel, die man zum Vergleich heranziehen kann. Dieses dichtere, rotviolette Gewebe nun geht an einzelnen Stellen allmählich in korbgeflechtähnliche Wirbel und Rosetten über. Anderwärts liegen derartige Bildungen scharf gegen das lockere, umgebende Gewebe abgegrenzt, in Haufen beisammen. Sie sind von verschiedener Größe, teils äußerst zellreich, besonders in der Peripherie, teils fast gänzlich hyalin entartet und nur noch am Rande von Kernen umsäumt. Zwischen diesen beiden Extremen finden sich alle Übergänge, so daß auch hier wie beim Rückenmarkstumor, die Annahme berechtigt erscheint, daß die hyalinen Wirbel aus den zell- und faserreichen Wirbeln hervorgehen. Außerdem finden sich neben diesen kompakt gebauten Knäueln noch ganz aufgelockerte, ödematöse und feinfaserige Wirbelbildungen, die ebenfalls mit den dichteren Gewebszügen zusammenhängen und ihrerseits nun in den oben beschriebenen, ödematösen, schleimigen Geschwulstanteil übergehen.

Die Zellkerne weisen in den Wirbeln, die sich lediglich durch Anordnung von dem dichteren Gewebe unterscheiden, dieselben Charakteristika wie dort auf.

Über die Art des Gewebes, das den Knoten zusammensetzt, gibt am besten die van Giesonsche Färbung Aufschluß. Der bräunlichgelbe Ton, der vorherrscht und vor allem an den wirbelartigen und rosettenähnlichen Gewebsbildern besonders deutlich auftritt, verbietet ohne weiteres die Annahme einer reinen Bindegewebsgeschwulst. Wohl sind, abgesehen von den stark rot gefärbten Bindegewebsanteilen der Geschwulst (Kapsel und deren größeren Abzweigungen) noch feinste, rote Bindegewebsfibrillen zwischen den gelben Gewebszügen, sowie hauptsächlich auch in den lockeren, fast myxomartigen Teilen der Geschwulst zu beobachten. Die Knäuel weisen teils einen rein gelben Ton auf, teils sind sie mit wenigen feinen, rötlichen Fasern leicht vermischt; andere dieser korbgeflechtartigen Bildungen lassen einen stärkeren bindegewebigen Aufbau erkennen, der bei manchen bis zu reinen, hyalinen, kernarmen, leuchtendrot gefärbten Scheiben sich steigert, die am Rande ringsum gezackt sind und hier in gelb gefärbtes Gewebe sich fortsetzen. Man kann also alle Übergänge vom gelben Nervengewebe bis zum hyalinen Bindegewebe, besonders in den Wirbeln, verfolgen. Das gelbbraun gefärbte Gewebe ist sicher Nervengewebe.

Aber nicht markhaltige oder marklose Nervenfasern spielen beim Aufbau eine Rolle, sie sind in den nach spezifischen Methoden gefärbten Schnitten sehr spärlich nur in und an der Kapsel zu finden und weisen dieselben degenerativen Veränderungen auf, die bei der Beschreibung des Rückenmarkstumors schon erwähnt sind.

Als geschwulstbildende Matrix kommen auch hier, genau wie beim Rückenmarkstumor, die als Schwannsche Scheidenzellen angesprochenen Elemente in Betracht, die ihrer Form, ihrer Anordnung und ihrem färberischen Verhalten nach nicht zu verkennen sind.

Das Geschwülstchen wird ernährt durch zahlreiche Capillaren und einige dickwandige Gefäße, die vor allem im Bindegewebe liegen.

3. **Unterschenkelknoten:** Von den Unterschenkelknoten wurden 2 Stückchen entnommen; das eine stammt aus einem elastischen, das andere aus einem derben Knoten.

a) Das aus dem weicheeren Geschwülstchen stammende Stückchen gleicht nach allen angewandten Färbemethoden dem vorher beschriebenen Oberschenkelknoten in den wesentlichen Punkten, so daß infolge der weitgehenden Übereinstimmung beider Knoten eine eingehendere Beschreibung überflüssig erscheint. Es bestehen gewisse Unterschiede in der Quantität der Gewebsbeteiligung: Hier treten die ödematösen Teile der Geschwulst zugunsten des zellreichen, violett gefärbten Gewebes zurück, das weniger zahlreiche Wirbel bildet als im Oberschenkelknoten. Die Wirbel jedoch sind hier in geringerem Grade bindegewebig durchsetzt bzw. entartet.

b) Etwas mehr Unterschiede gegenüber den beiden geschilderten Knoten zeigt der zweite Unterschenkelknoten. Das Gewebe ist auch hier locker, ödematös, von zellreichen Streifen durchzogen, welche die schon oft erwähnten, korbgeflechtartigen Wirbel bilden, die hier ebenfalls stellenweise hyaline Umwandlung zeigen. Daneben aber nun finden sich, an die Kapsel angrenzend, ausgedehnte, breitstreifige Nekrosen, die noch häufig diese wirbel- bzw. rosettenähnliche Struktur erkennen lassen. An der Peripherie dieser nekrotischen Knäuel sind dicke, stark gewundene, homogene Bänder sichtbar. Der Knoten ist von einer dicken, äußerst derben Kapsel umgeben, in der zwischen längsverlaufenden, parallel zueinander geordneten Fasern quer getroffene Stränge eingeflochten sind.

Auch dieser Knoten ist ein Ergebnis stark gewuchelter Schwannscher Scheidenzellen; denn das Protoplasma und die Kerne weisen die gleichen Eigenschaften auf wie in den anderen beiden Knoten.

4. Das sympathische System (beide Grenzstränge mit mehreren unteren Brustganglien und dem Ganglion coeliacum) wurde nach verschiedenen Methoden gefärbt und genau untersucht.

Die Ganglienzellen sind stark pigmentiert, ihre Kapselzellen nicht gewuchert, die Kapselräume weit (wohl durch Schrumpfung des Gewebes infolge der Härtung). Irgendwelche Degenerationszeichen (Vakuolenbildung usw.) sind an den Ganglienzellen nicht zu erkennen. Wohl fällt eine stärkere Rundzellendurchsetzung des Ganglion coeliacum auf.

5. Von den bei der Sektion als normal befundenen unteren Intervertebralganglien wird der vollständigen Untersuchung wegen ein Spinalganglion aus der linken Lumbalgegend entnommen. Die mikroskopische Untersuchung ergibt keinerlei pathologischen Befund.

6. **Hypophyse:** Die makroskopisch normale Hypophyse fällt mikroskopisch durch die Größe ihrer Neurohypophyse auf, die an Volumen der Orophypophyse kaum nachsteht. Sie ist herdförmig stärker pigmentiert. Das Pigment entstammt dem Blut und liegt intra- wie extracellulär.

Die Orophypophyse zeichnet sich durch ihren Reichtum an acidophilen Zellen aus.

Die Zwischenschicht ist auffallend kolloidreich.

7. Der linke Nervus ischiadicus ist makroskopisch ca. 3 mal so dick wie der rechte, der als der normale Nerv angesehen werden muß.

Es wurden an zwei genau symmetrischen Stellen von beiden Nerven Stücke zur histologischen Untersuchung entnommen, die folgendes ergibt:

Die Nervenbündel beider Nerven sind an Zahl und Größe ihrer Querschnittsflächen gleich und gut voneinander abgegrenzt. Es besteht links keine Wucherung des Neurilemms und seiner Kerne, noch des endoneuralen Bindegewebes. Die Ver-

dickung des linken Nervus ischiadicus ist also lediglich auf eine starke Wucherung des perineuralen und epineuralen Bindegewebes zurückzuführen. Dies Bindegewebe ist besonders in der Umgebung der Gefäße von Rundzellohnen durchsetzt, die Gefäße selbst sind stark sklerosiert und verdickt.

8. Leistendrüsen: Im histologischen Bild zeigt sich das eigentliche Lymphdrüsengewebe stark vermindert, die Grenzen zwischen Keimzentren und Marksträngen verwischt, das Hilusbindegewebe sowie das Kapselbindegewebe stark gewuchert und sklerosiert; die von der Kapsel eintretenden Trabekel sind zahlreich, verdickt und hyalin entartet. Im Hilus viele dickwandige, atheromatös veränderte Gefäße. Es handelt sich hier um sklerosierte Lymphdrüsen, wie sie bei alten Leuten oft gefunden werden.

Die Wucherung der Schwanschen Scheiden bei der Neurofibromatosis wird zum ersten Male, wenn auch nur ganz beiläufig, von Heller erwähnt, der im übrigen die Nervenknotten aus gespaltenen Achsenzylindern bestehen läßt und sie daher als wahre Neurome auffaßt. Genersich tritt dieser Anschauung entgegen. Er leitet die Geschwulstfasern von Schwannschen Scheiden ab und erklärt sie als Bindegewebsfibrillen; dabei hält er das aus den Schwannschen Scheidenzellen hervorgegangene Bindegewebe für eine besondere Art von Bindegewebe. Auch Takács, der einen Fall von einem Nerventumor am rechten Unterarme und einem Knoten an der 8. hinteren Rückenmarkswurzel beobachtete, sieht diese Tumoren als bindegewebige Neubildungen an und spricht bei den zellärmeren Partien von Fibrom, bei den zahlreicheren von Fibrosarkom. Den Ausgangspunkt bildet nach seiner Ansicht das Endoneurium.

Ebenfalls für Fibrosarkome hält Céstan die Nervengeschwülste, er schließt aber bei der Geschwulstbildung eine Mitbeteiligung der Schwannschen Scheiden nicht aus.

Einen stärkeren Anteil am Aufbau der Nervenknotten räumt Soyka wieder den Schwannschen Scheiden ein; er schreibt: „Es unterliegt keinem Zweifel, daß die so gewucherten, zur Nervenbildung führenden Zellen Abkömmlinge der Kerne der Schwannschen Scheide sind.“ Interessant ist die Zusammenfassung seiner Arbeit: „Es handelt sich zunächst um eine wahre Hypertrophie wie an verdickten Nervenfasern, in denen sämtliche Bestandteile (Achsenzylinder, Mark und Scheide) eine Vergrößerung erfahren haben, die dann aber Vermehrung der einzelnen Elemente, als Hyperplasie auftritt; dann Vorwiegen eines Elementes; so bildet sich allmählich ein bestimmter Charakter einer Geschwulst heraus.“ Er rechnet die Geschwülste wegen der in ihnen durch die Schwannschen Scheidenzellen gebildeten marklosen Nervenfasern zu wahren, amyelinischen Neuomen.

Krause spricht in seiner Arbeit über maligne Neurome von der Unmöglichkeit, die Schwannschen Scheidenkerne von den Spindelzellkernen des Sarkomgewebes zu unterscheiden.

Hulst (Beitrag zur Kenntnis der Fibrosarkomatose des (Nervensystems) hält die Bestimmung hinsichtlich des Grades der Beteiligung der Schwannschen Scheidenzellen, des Endo- und Perineuriums für sehr schwierig.

„Die bedeutendste Arbeit auf diesem Gebiete, welche unverkennbar den größten Einfluß auf die folgenden Publikationen gehabt hat“ (Verocay), nämlich v. Recklinghausens Monographie („Über die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehungen zu den multiplen Neuomen“ 1882), läßt die Schwannschen Scheiden als geschwulstbildendes Element ganz außer acht.

v. Recklinghausen spricht die multiplen Knoten der Haut als vom Nervenbindegewebe abstammende Fibrome an und bringt diese Auffassung in der Bezeichnung „Neurofibrome“ zum Ausdruck.

Seit dieser Zeit werden auch die Stimmen weniger, wenigstens in Deutschland, die noch von einer Beteiligung oder gar fast ausschließlichen Wucherung der Schwannschen Scheiden bei der Geschwulstbildung sprechen. So hat 1906 Kaulbach, kurz vor dem Erscheinen der Verocayschen ersten Arbeit, noch die Tumoren vom Peri- und Endoneurium abgeleitet und sie als Bindegewebsgeschwülste angesprochen, obgleich ihm mancher Unterschied, auch färberisch, zwischen dem Geschwulst- und dem gewöhnlichen Bindegewebe auffiel.

v. Hippel beschrieb im Jahre 1892 einen „Tumor mit multiplen intra- und extramedullären Knoten sowie zahlreichen Knoten der Haut, der Dura mater cereбрalis und spinalis“. Der ganzen Schilderung nach handelt es sich wohl um einen ähnlichen Fall wie hier in dieser Arbeit.

Henneberg und Koch (1903) veröffentlichten einen Fall, der fast vollkommen mit einem von Verocays Fällen übereinstimmt. Es bestanden multiple Nerventumoren an den Nervi acustici, glosso-pharyngei, vagi, in der Medulla oblongata neben kleinen Fibromen und Psammofibromen beider Hirnhäute.

Auch mikroskopisch findet sich weitgehende Übereinstimmung mit den später von Verocay erhobenen Befunden. „Das mikroskopische Bild hat ein eigenartiges, buntscheckiges Aussehen. Dasselbe kommt dadurch zustande, daß an scharf umgrenzten, schmalen, streifenartigen Gebieten die Kerne völlig fehlen und nur die parallelen Züge der feinfaserigen Intercellularsubstanz vorhanden sind, während die Bänder von Kernen in dichtester Anhäufung eingenommen werden. Es sieht aus, als ob die ursprünglich gleichmäßig verteilten Kerne eines gewissen Bezirkes in zwei Fronten, deren Glieder phalanxartig hintereinander postiert sind, auf kurze Entfernung einander gegenüber Aufstellung genommen hätten“. Trotzdem lehnen die Verfasser einen neurogenen Ursprung der Geschwülste ab.

Nach der Meinung französischer Autoren (Tripier, Gautier und Durante) sind die Knoten an den peripheren Nerven aus den Zellen der Schwannschen Scheiden aufgebaut. So weit bietet ihre Ansicht nichts neues, denn schon andere Forscher sind zu diesem Ergebnis gekommen (Heller, Genersich, Brück, Soyka, Rokitsansky). Sie halten nun diese Schwannschen Scheiden — das ist das Wesentliche — für Elemente nervöser Abkunft und bezeichnen die Nervenknoten als Neurome. Diese ihre Lehre vom nervösen Charakter der Schwannschen Scheiden begründen sie weniger durch exakte anatomische Befunde als durch allgemeine Betrachtungen; nach wie vor neigen die Forscher mehr der Ansicht Köllikers zu, der die Bindegewebnatur des Schwannschen Scheidengewebes lehrt. Nach dem allgemein anerkannten Grundsatz Bards (*Omnis cellula e cellula ejusdem generis*) müssen dann die Geschwülste der Schwannschen Scheide Fibrome sein. Vordem schon erwähnte Soyka in seiner Abhandlung: „Die Schwannsche Scheide gehört zum Bindegewebe“. Er begründet diese Meinung mit dem nach A. Ewald und Kühne angestellten Verdauungsversuch, der zwischen Bindegewebe und den aus Schwannschen Scheidenzellen bestehenden Knoten keine Unterschiede ergibt.

Die von den Franzosen mehr aus dem Gefühl heraus aufgestellte Behauptung der ektodermalen (nervösen) Abstammung der Schwannschen Scheidenzellen erfährt durch entwicklungsgeschichtliche Arbeiten (Helds und vor allem Kohns) ihre Erhärtung. Die Richtigkeit von Kohns Forschungsergebnissen wird durch Untersuchungen von Kölliker, von v. Lenkossék und O. Schultze bestätigt.

Verocay (1908 und 1910) findet bei der Untersuchung von 2 Fällen der Recklinghausenschen Krankheit gewucherte Schwannsche Scheidenzellen als geschwulstbildendes Material. Er schildert eingehend die Merkmale des aus dieser Zellart bestehenden Gewebes. „Was zuerst die Geschwulstmasse selbst anbelangt, so haben wir gesehen, daß die Gewebszüge derselben im allgemeinen sich in parallele Bänder auflösen lassen, welche ihrerseits aus zahlreichen zarten, dicht gedrängten, parallel verlaufenden, oft starren Fibrillen zusammengesetzt werden oder nur eine undeutliche feine Längsstreifung erkennen lassen oder endlich aus mehr homogenem Protoplasma bestehen. Das Geschwulstgewebe läßt überall eine gewisse Tendenz, sich in mehr oder minder deutlich geschichtete Gebilde zusammen zu legen, erkennen. Ein deutlich umschriebener Protoplasmaleib kann um die Kerne nicht unterschieden werden. Die spindeligen, längsovalen, ja stäbchenförmigen Kerne liegen in den Bündeln parallel zu einander, so daß auch dort, wo keine deutlichen Fibrillen oder protoplasmatische Bänder gesehen werden, durch diese Anordnung der Kerne das Geschwulstgewebe gewissermaßen sein eigentümlich gleichmäßiges Aussehen doch behält.

Neben der Eigenschaft, sich parallel mehr oder minder gleichmäßig über die Bündel zu verteilen, zeigen die Kerne oft die Tendenz, sich von Strecke zu Strecke zu häufen, so daß durch den Wechsel kernreicher und kernloser Partien eigentümliche Querbänder entstehen.

Fügen wir noch hinzu, daß zahlreiche Stellen dieses Gewebes, bisweilen fast der ganze Geschwulstknoten auch dort, wo er deutliche fibrilläre Struktur zeigt, nach van Giesons Färbung sich gelb oder in einem matt rotgelben Mischfarbenton färbt, so haben wir hier Eigenschaften aufgezeigt, die gewöhnlich weder dem reifen, noch dem jungen Bindegewebe zukommen“.

Verocay betrachtet das Gewebe als „neurogenes Gewebe, welches durch die Bildung eigentümlicher, kernhaltiger Bänder und blasser, feiner, bündelförmig angeordneter Fibrillen sich von jedem Bindegewebe unterscheidet und vielfach an nervöses und gliöses Gewebe erinnert, welches ich aber weder mit typischem Nervenfasern- noch Gliagewebe zu identifizieren vermag“.

Die Beteiligung des Bindegewebes ist nicht überall gleichmäßig. „Es gibt einzelne Tumoren, an deren Zusammensetzung das Bindegewebe einen größeren Anteil nimmt, sei es in Form von dickeren, leicht erkennbaren, welligen Fasern, sei es in Form feinerer Fasern und Fibrillen, welche sich mit dem aus den Nervenfasernzellen entstandenen Elemente in wechselndem Mischungsverhältnis innig durchmengen. Manche Stellen scheinen nur aus Bindegewebe zu bestehen. Ich glaube aber, daß man nicht berechtigt ist, deswegen, weil in manchen Schnitten die eine oder andere Geschwulst ausschließlich aus Bindegewebe zusammengesetzt zu sein scheint, ohne weiteres die Diagnose Fibrom zu stellen. Das Bindegewebe beteiligt sich bekanntlich in mehr oder minder ausgesprochener Weise an der Bildung jeder Geschwulst“.

Die gefundenen Ganglienzellen sind nach seiner Meinung aus indifferenten Mutterzellen (Neurocyten Kohn, Held) neugebildet. Verschiedengradige Entwicklungsstufen konnte er jedoch nur im sympathischen Nervensystem beobachten.

Die vielleicht ganz geringe Neubildung von Nervenfasern hält er mit Beneke als einen Reparationsversuch in beschränktem Grade.

Auf Grund der Ergebnisse nun — die Geschwülste an den Nerven bestehen größtenteils aus gewucherten Schwannschen Scheidenzellen und diese sind nervöser Abkunft (Kohn) — kann Verocay das ausschließliche Auftreten dieser Knoten an den Nerven zwanglos erklären und bezeichnet die Recklinghausensche Krankheit, gerade wegen dieser ausgesprochenen Lokalisation am Nervensystem als eine Systemerkrankung.

Er schlägt für derartige Geschwülste den Namen „Neurinom“ (= „Nervenfasergeschwulst“) oder bei stärkerer Bindegewebsteilnahme

„Neurinofibrom“ vor. Die Bezeichnung Neurom will er für die aus Ganglienzellen und Nervenfasern bestehenden Geschwülste vorbehalten wissen, die Bezeichnung Neurofibromatosis lehnt er für seine Fälle ab, da sie das Wesen der Geschwulstbildung nicht genug betont.

Durch Verocay angeregt, haben mehrere Forscher die Frage der Zusammensetzung jener, bei der Recklinghausenschen Krankheit auftretenden multiplen Knoten von den neuen Gesichtspunkten aus untersucht.

Wegelin (1909) kann die Befunde Verocays an den Rankenneuromen nicht bestätigen. Nach ihm ist „eine erhebliche Vermehrung der Schwannschen Kerne nicht wahrscheinlich.“

Die „Verdickung der Nervenstämmе ist auf Wucherung des Endo- und Perineuriums zurückzuführen.“

Askanazy (1913) will den Namen Neurofibrom festgehalten wissen; er hält es zwar schon „wegen der lokalen Gebundenheit des Prozesses an das Nervensystem für höchstwahrscheinlich, daß das nervöse das primär affizierte Element ist.“ Er neigt auf Grund der Bilder, die er bei dem von ihm beschriebenen Retropharyngealtumor sah (meist gewunden verlaufende Faserzüge mit Parallelstellung der Kerne), der Auffassung zu, das Tumorgewebe „als etwas vom Bindegewebe verschiedenes anzusehen.“ Aber er glaubt, daß Verocay die Beteiligung des Bindegewebes an der Bildung der „Mischgeschwulst“ unterschätzt, das ja durch seinen manchmal auftretenden Übergang in malignes Wachstum in den Vordergrund tritt.

Zu einer Auffassung, die sich einerseits sehr dem Standpunkte Verocays nähert, andererseits auch die Ansicht der Verocays Meinung nicht teilenden Autoren nicht widerlegt, somit eine mehr vermittelnde Rolle vertritt, kommen Herxheimer und Roth. Sie finden verschiedene Knoten aus verschiedenen Zellarten aufgebaut. Daher schlagen sie vor, die Benennung je „nach der Zusammensetzung bzw. Mischung der einzelnen Knoten“ zu wählen und dann von Fibromen, Neurinomen, Neurinofibromen und evtl. auch Endotheliomen zu sprechen. „Was dann aber die Bezeichnung der Gesamterkrankung angeht, so ist, um alle diese komplexen Erscheinungen zusammenzufassen, der geeignetste Name wohl „Recklinghausenschen Krankheit“ oder, da die Franzosen auch die Ostitis fibrosa als „Maladie de Recklinghausen“ bezeichnen und so vielleicht Irrtümer entstehen könnten, „Recklinghausensche Neurofibromatose“, wobei zum Ausdruck kommt, daß die eingebürgerte Bezeichnung „Neurofibromatose“ im Sinne v. Recklinghausens zu verstehen ist und der Zusatz seines Namens zudem einen Akt der Pietät bedeutet.“

Freifeld (1915) beschreibt neben benignen unausgereiften Neuromen auch mehrere Fälle von multiplen Neurofibromen.

Zunächst berichtet sie über eine faustgroße Geschwulst aus der Halsregion (wahrscheinlich vom Halssympathicus ausgehend) (Fall III), die mikroskopisch bei einem Orientierungsblick aus einem „Knäuel von sehr großen, schlangenförmigen Bildungen“ zu bestehen scheint. „Die Schlingen sind aus je zwei parallelen Bögen zusammengesetzt, welche aus dicht gelagerten Kernen gebildet sind; von einer Kernreihe zur anderen (quer durch den Bogen) verlaufen zahlreiche feine Fäserchen.“ Ihre weitere Schilderung sowie ein Blick auf die zu diesem Falle beigegebene Abb. 1, Tafel VII zeigt eine weitgehende Übereinstimmung ihres mikroskopischen Befundes mit den histologischen Bildern (Wirbeln) des hier bearbeiteten Falles.

Ähnliche Bilder fand Freifeld auch noch in den beiden anderen Fällen von Neurofibromen (Fall IV: walnußgroßer Knoten aus der Achselhöhle und Fall V: drei subkutane, verschieden große Knoten aus dem Oberarm).

Die Verfasserin spricht sich nach eingehender Begründung unter Heranziehung der Entwicklungsgeschichte und voller Würdigung der Arbeiten aus der normal-anatomischen Histologie entschieden für eine neurogene Abkunft der Knoten bei Recklinghausenscher Krankheit aus. Es soll auf diese Arbeit später zurückgekommen werden.

Harbitz (1916) berichtet in seiner Arbeit „über das gleichzeitige Auftreten mehrerer, selbständig wachsender (multipler) Geschwülste“ über 26 Fälle von Neurofibromatosis. Nach einer Einteilung in verschiedene anatomische Formen erörtert er Symptome, Ätiologie, pathologische Anatomie und Histogenese. Hier interessieren vor allem die beiden letzten Punkte (pathologische Anatomie und Histogenese).

Harbitz bekennt sich zur Anschauung v. Recklinghausens. „Unseres Erachtens müssen die Geschwulstbildungen sowohl der Haut wie der Nerven als bindegewebige Bildungen aufgefaßt werden und da Nerven und Nervenstämmen überall in Verbindung mit den Geschwülsten, die offenbar von ihnen ausgehen, nachgewiesen werden können, muß die Bindegewebsproliferation ihren Ausgangspunkt in den bindegewebigen Scheiden der Nerven haben, insonderheit im Endo- und Perineurium.“ Er lehnt die Schwannschen Scheidenzellen als geschwulstbildendes Muttergewebe ab, denn gingen die Geschwülste vom Neurilemma aus, lautet seine Begründung, so müßte man „mehr ein gleichförmig zellreiches Gewebe (wie in Neuroblastomen) finden sowie Zeichen einer reichlichen Kernproliferation, syncytiale Bänder (ebenso wie man es bei der Regeneration von Nervenfasern sieht) und eine intercelluläre Substanz, die vielleicht die Reaktionen eines jungen Nervensystems gebe und das Aussehen derselben hätte und auf jeden Fall nicht einen Bau und Farbenreaktionen zeigte, wie gewöhnliches Bindegewebe besitzt; und endlich dürfte man erwarten, eine intercelluläre Differenzierung mit der Anlage zu neuen Nervenfasern zu finden. Aber nichts von allem hat sich in unseren Fällen erweisen lassen.“

Diese Eigenschaften des Gewebes, die Harbitz hier für etwaige, aus Schwannschen Scheidenzellen aufgebauten Tumoren verlangt, sind aber in vielen Fällen entweder alle oder doch größtenteils gefunden worden (Verocay, Herxheimer-Roth, Freifeld u. a.).

Als Anhang zu seiner Arbeit bringt er noch die Beschreibung eines Falles von Zungentumor eines 9 Monate alten Kindes, den er auf Grund des histologischen Befundes (scharf begrenzte Streifen und Züge von Zellen und Fibrillen, die durch schmale Bindegewebssepten und Gefäße voneinander getrennt wurden) und des färberischen Verhaltens (nach van Gieson Protoplasma in gelbfärbbaren Fibrillen sichtbar) als Geschwulst im Sinne Verocays zu betrachten geneigt ist.

Ehrmann (1917) faßt die peripheren Nervenknotten als Geschwülste auf, die von Ganglien oder der Glia ihren Ausgang nehmen. Das Perineurium kommt nach ihm wohl kaum als Geschwulstbildner in Frage (W. M. W. 1917 Nr. 6 u. 16).

Einen Fall, der weitgehendste Übereinstimmung mit dem eigenen hier aufweist, bearbeitete Rheinberger (1918). Es handelte sich um einen in der Höhe des 5.—7. Brustwirbels gelegenen, hauptsächlich hinten dem Rückenmark anliegenden Tumor, der operativ entfernt wurde.

Histologisch fand er unter anderm Wirbelbildungen; daneben ergab die van Giesonsche Färbung Gelbtönung der Schnitte; „jedenfalls handelt es sich um ein Gewebe, das sich in seinem Verhalten von dem gewöhnlichen kollagenen Gewebe wesentlich unterscheidet und an nervöses oder glüses Gewebe erinnert.“ Die Geschwulst ist nach seiner Ansicht aus einer Wucherung der Schwannschen Scheiden hervorgegangen. Das Bindegewebe spielt eine ganz nebensächliche Rolle bei der Geschwulstzusammensetzung. Aus diesem Grunde hält der Verfasser die

Bezeichnung Neurofibrom als unangebracht und nennt den Rückenmarksknoten — es war die einzige (klinisch) nachweisbare Geschwulst dieser Art beim Pat. — einen Tumor vom Typus des Verocayschen Neurinoms.

Von dem Ergebnis dieser letzten Untersuchung weicht der Befund Schnitzers (1919) wieder völlig ab.

Seine Veröffentlichung beschäftigt sich mit einer ausschließlichen Neurofibromatosis der Haut. Die Knötchen bestehen histologisch aus reinem Bindegewebe, ohne jegliche Beteiligung des neurogenen Gewebes.

Molter berichtet in seiner Arbeit „über gleichzeitige cerebrale, medulläre und periphere Neurofibromatosis“ (1920) über einen Fall, der eine erwähnenswerte Besonderheit insofern zeigt, als es sich dort, neben der peripheren und zentralen Erkrankung um eine über das ganze Rückenmark selbst verbreitete Veränderung (Neurofibromatosis) handelt; eine derartige Beobachtung ist bis jetzt nicht mitgeteilt worden. Auf die Frage nach der Art des geschwulstbildenden Materials geht Molter nicht näher ein. Er erhebt zwar Befunde in anscheinend älteren Geschwulstteilen von „Faserbildung und Zusammenrücken der Kerne in Parallelreihen, ein Befund, der von den Autoren neuerdings als bezeichnend für den Bau der Neurofibrome angesehen wird.“ Unter diesen Autoren nennt er Askanazy und auch Verocay, der aber gerade diese Art des Geschwulstaufbaues mit als Beweis der neurogenen Abkunft der Tumoren anführt. Am Ende seiner Abhandlung bringt der Verfasser den Satz: „In unserem Falle handelte es sich um ein Neurofibrom“. Im übrigen legt er den Hauptnachdruck auf den Hinweis, daß die Neurofibromatosis als Systemerkrankung aufzufassen sei und befaßt sich vor allem zur Stützung dieser Ansicht mit der Zusammenstellung der verschiedenartigen Lokalisationen der Geschwulstknoten bei einem großen Teil der in der Literatur niedergelegten Fälle, sowie der Kombination von Neurofibromatosis mit Tumoren der Hirnhäute.

Der hier bearbeitete Fall ergibt folgenden Befund:

Die Knoten sitzen am Rückenmark oder an den peripheren Nerven. Pathologische Veränderungen der Haut (Knötchen, Pigmentflecken) oder des Gehirns (Gliome) und der Meningen (fibroendotheliale Tumoren) fehlen. Die Hypophyse weist eine starke Vergrößerung des Hinterlappens (Neurohypophyse) auf.

Die Nerventumoren lassen sich auf eine starke Wucherung der Schwannschen Scheiden zurückführen. Diese zeigen als auffallende Gebilde korbgeflechtähnliche Wirbel, die eine mehr oder weniger ausgedehnte hyaline Umwandlung aufweisen. Daher erscheint der Schluß berechtigt, daß die Wucherung an einzelnen Stellen bindegewebig ausheilen kann und so hier der Prozeß zum Stillstand kommt. Neben ausgedehnter Degeneration und folgendem Untergang von markhaltigen Nervenfasern finden sich in den Knoten keine Verzweigungen oder Neubildungen von marklosen oder markhaltigen Nervenfasern, die als Ausdruck regenerativer Bestrebungen anzusehen wären. Ausdrücklich sei bemerkt, daß in keinem Schnitte Ganglienzellen gefunden wurden, wie sie von einigen Forschern in dieser Art von Neubildungen festgestellt sind (Herxheimer-Roth, Verocay). Allerdings heben Herxheimer und Roth hervor, daß sie meistens bei Geschwülsten

des Sympathicusnervensystems auftreten. Gründe zur Annahme erweiterter Lymph- und Bluträume, deren Endothelien an der Wucherung teilnehmen (Herxheimer-Roth) bestehen nicht; auch wurden Mastzellen (Verocay) in keinem der Knoten gesehen, ebensowenig Langhanssche Blasenzellen (Wegelin). Die in den größeren Knoten vorhandenen schleimartigen, ödematösen Bezirke sind kein ungewöhnlicher Befund. Verocay beobachtete in einem seiner Fälle sogar cystenartige Bildungen, für deren Entstehungsweise er keine sicheren Anhaltspunkte geben kann.

Bei der großen Ähnlichkeit der einzelnen Knoten unter sich fallen die geringen Unterschiede im Aufbau weniger ins Gewicht, zumal es sich um qualitative Verschiedenheiten handelt, die mehr zur Bestimmung der Altersverhältnisse der einzelnen Geschwülste zu verwerten sind. Die ältesten Neubildungen sind sicherlich die Unterschenkelknoten (wie auch klinisch feststeht) mit ihrer sehr derben Kapsel und ihren Gewebnekrosen; als jüngste Geschwülste kann man wohl die Rückenmarkstumoren ansprechen, welche die verhältnismäßig spät einsetzende Kompressionsmyelitis mit ihren Folgen verursachen. Sie unterscheiden sich von den Unterschenkelknoten durch ihre dünne Bindegewebshülle, durch ihren manchmal an Sarkomgewebe erinnernden Zellreichtum und durch ihre geringen degenerativen Veränderungen. Die Oberschenkelknoten nehmen, von diesen Gesichtspunkten aus betrachtet, eine Mittelstellung zwischen den Unterschenkel- und Rückenmarksneubildungen ein.

Da als geschwulstbildende Matrix in den Tumoren fast nur die Schwannschen Scheiden in Betracht kommen, so erscheint der Name Neurinom, nach dem Vorschlag Verocays, für die Art von Knoten völlig berechtigt. Die Erkrankung als Ganzes müßte dann als Neurinomatosi bezeichnet werden; der Ausdruck Neurofibromatosis ist für den hier berichteten Fall unzutreffend.

Auffallend ist die diffuse Verdickung des linken Nervus ischiadicus, die auf reiner Vermehrung des peri- und epineuralen Bindegewebes (ohne wesentliche Mitbeteiligung der nervösen Elemente) beruht, was sich mit den Beobachtungen Wegelins an Rankenneuromen zu decken scheint. Angesichts der Befunde an den Nervenknötchen (reine Neurinome) ist für diese Erscheinung der absoluten Bindegewebswucherung keine befriedigende Erklärung zu geben: Entweder handelt es sich um eine zufällige Begleiterscheinung oder um die Folgen einer Inaktivitätsatrophie durch die Rückenmarkskompression oder um das Ergebnis einer früher durchgemachten Neuritis (Ischias). Die letzte Vermutung hat um so mehr Wahrscheinlichkeit für sich, als der rechte Nervus ischiadicus vollkommen unverändert erscheint. In der Anamnese ist allerdings kein Anhaltspunkt für eine früher durchgemachte Ischias zu finden.

In der ganzen neueren Literatur ließ sich ein ähnlicher Befund nur zweimal erheben. Harbitz beobachtete bei einer Frau, die zahlreiche Hautknoten und auch Pigmentflecken aufwies, in ihrem 28. Lebensjahre eine starke Verdickung des linken Nervus ischiadicus, der hier zu einem spindeligen Tumor angewachsen war; die Geschwulst bestand vornehmlich aus Nervenästen, die in höckerige, geschwollene Stränge verwandelt waren und gelbliche, kolloid- und gallertähnliche Massen enthielten; trotz mehrfacher Operationen Rezidive; es entwickelte sich schließlich am Nerven ein Sarkom mit myxomatöser Degeneration des Bindegewebes.

Die von v. Orzechowski und Nowicki (1912) bei Neurofibromatose gesehenen Knoten in den Nn. ischiadicis können mit der diffusen, einseitigen Verdickung hier nicht verglichen werden.

Beim Vergleich der in der neuesten Literatur niedergelegten Untersuchungsergebnisse über die „Recklinghausensche Krankheit“ fallen die starken Abweichungen in den Ansichten der einzelnen Autoren hinsichtlich der Zusammensetzung der Geschwülste besonders auf.

Ein Teil hält an der Meinung v. Recklinghausens fest, daß es sich um eine reine Wucherung des Nervenbindegewebes handelt (Wegelin, Harbitz), der andere Teil bestätigt die Befunde Verocays und sieht in den Nervenknoten Geschwülste des Neurilemms (= der Schwannschen Scheidenzellen) (Freifeld, Rheinberger). Diesem Dilemma sucht sich Schnitzer zu entziehen durch die Annahme, die Bezeichnung „Recklinghausensche Krankheit“ als klinischer Begriff umspanne zwei pathologisch-anatomisch verschiedene Arten von Nervenknottenbildungen: Das eine Mal stammen die Geschwülste von ektodermalen, das andere Mal von mesodermalen Gewebsbestandteilen ab.

Eine solche Trennung läßt sich wohl nicht aufrecht erhalten.

Es scheint vielmehr das Bindegewebe, das ja bei jeder Geschwulstbildung mehr oder weniger reaktiv wuchert, besonders in den Hautknötchen stark zu überwiegen, so daß man die geringe Vermehrung der Schwannschen Scheidenzellen leicht nicht beachtet. Verocay spricht in solchen Fällen von geringer Wucherung des Neurilemms mit stärkerer Beteiligung des Bindegewebes an der Geschwulstbildung von „Neurinofibrom“.

Mit der in dieser Bezeichnung ausgesprochenen Auffassung decken sich auch zwei eigene Beobachtungen, die gelegentlich der Untersuchung von einem bei einem 25jährigen Arbeiter operativ entfernten, handtellergroßen Pigmentlappen und von mehreren kirschkerngroßen, bei einer 37jährigen Köchin excidierten Hautknötchen gemacht wurden¹⁾.

¹⁾ A. Wallner, Inaug.-Diss. München 1920.

In beiden Fällen fanden sich neben reinem Bindegewebe „Schichtungskugeln ähnliche Gebilde“, die an Bilder erinnern, die hier in dieser Arbeit als hyalin umgewandelte Endstadien der „Wirbelbildungen“ betrachtet werden. Manchmal zeigten diese Schichtungskugeln noch gelben Farbenton bei van Giesonfärbung, häufig aber boten sie auch — namentlich die derberen, älteren — das leuchtende Rot des hyalinen Bindegewebes. Solche Befunde nun erwecken leicht den Eindruck, es bestehe die Geschwulst schon ursprünglich aus Bindegewebe. Zudem sind in den feineren und feinsten Endnerven die Schwannschen Scheidenzellen im Vergleich mit dem begleitenden Bindegewebe sehr, sehr spärlich, so daß sie jedesmal sehr stark wuchern müßten, um Knoten und Bilder zu erzeugen, wie sie die an den dickeren Nerven sitzenden Tumoren darstellen.

Rein morphologische Betrachtungsweise kann die Frage nach der Entstehung und dem Aufbau der Geschwülste nicht entscheiden.

Daher zieht Sieglbauer (1917) in seiner Abhandlung „Morbus Recklinghausen“ zur Lösung dieses Problems besonders die Entwicklungsgeschichte heran.

Er gibt unter Hinweis auf die Untersuchungen von Kupffer, Held und Rabl vor allem die Wege an, auf denen die aus dem embryonalen Medullarrohr auswandernden Zellen an die Peripherie gelangen, und stellt eine Theorie zur Erklärung der Entstehung der oft erst im Pubertätsalter auftretenden Erkrankung auf.

Er vertritt auf Grund der entwicklungsgeschichtlichen Beobachtungen die Ansicht von der nervösen Natur der Knoten bei Neurofibromatosis.

Der Schluß seiner Arbeit lautet: „Nehmen wir also an, daß aus einer uns unbekannten Ursache auf den angegebenen Wegen Zellmaterial im Überschuß die embryonale Anlage des Zentralnervensystems verläßt, so dürften es zunächst periphere Gliazellen im Sinne Helds sein, also Zellen, die zum Teil zum Aufbau der Schwannschen Scheide Verwendung finden, zum Teil aber unverwendet an vielleicht mechanisch bestimmten Stellen liegenbleiben, die dann durch ein weiteres Erregungsmoment zu vermehrtem Wachstum kommen. Aber auch typische Nervenzellen und Zwischenformen zwischen den Hisschen Neuro- und Spongioblasten können auf den Wegen, welche die Nervenfibrillen nehmen, peripher gelangen und sich in den Knoten finden.“

Die Vermehrung der Fibroblasten, des Bindegewebes in den Knoten, welche Recklinghausen veranlaßten, die von ihm beschriebene Erkrankung in eine Reihe mit der Elephantiasis zu stellen, kann nach Alfred Fischl als eine von der Wucherung der embryonalen Ektodermzellen abhängige Differenzierung von Mesodermzellen aufgefaßt werden.

Das Prinzipielle ist die Wucherung von peripheren Gliazellen, als welche wir die Schwannschen Scheidenzellen nach Held aufzufassen

haben, und so könnte die Erkrankung statt Neurofibromatosis auch periphere Gliomatosis genannt werden, da es gliomartige Knoten sind, die sich an den Nerven wie Perlen einer Kette aneinanderreihen.

Auch Freifeld sucht, gestützt auf die Literatur und seine eigenen eingehenden Studien über die embryonale Nervenentwicklung, die Genese der multiplen Knoten bei der Neurofibromatosis zu ergründen und vor allem auch deren Beziehungen zu anderen Narbengeschwülsten darzutun.

Wohl wurde durch Pick und Bielschowsky (1911) die Ansicht ausgesprochen, daß alle wirklichen Neurome — sie rechnen auch bis zu einem gewissen Grade das „Neurinoma Verocay“ dazu — ihren Ursprung haben in embryonalen Mißbildungen mit der Lostrennung multipotentialer, embryonaler Neurocyten auf verschiedenen Entwicklungshöhen. Sie stellen für diese Geschwülste ein Schema auf:

Als ausgereifte Formen rechnen sie die Ganglioneurome, die meist dem sympathischen Nervensystem angehören; zu den „unreifen“ Typen zählen sie

- a) die Neurocytome des Zentralnervensystems;
- b) J. H. Wrights Neurocytoma im sympathischen Nervensystem.
- c) die multiple Sklerose des Gehirns;
- d) die Neurinome (nach Verocay)?

Zunächst beschreibt Freifeld zwei benigne unausgereifte Neurome, die sich in den sonstigen in der Literatur veröffentlichten Neuroblastomen unterscheiden:

„1. Durch das Fehlen von zellreichen Partien mit den in den meisten Neuroblastomen auftretenden Rosetten.

2. Durch das benigne Wachstum.

3. Durch das Auftreten in einem späten Alter.“

„In den Neuroblasten findet sich als Baustein die embryonale, neurogene Rosette, welche in vielen Fällen die Hauptmasse der Geschwulst ausmacht, in den Neurinomen fehlt die Rosette als solche vollständig und nur die parallelen Kernzüge mit dazwischenliegenden Fasern sind vorhanden.“

Sie sucht nun den Beweis zu erbringen, daß trotz der morphologischen Verschiedenheit genetisch zwischen Neuromen und Neurinomen kein großer Unterschied besteht.

Sie weist auf das „Rosettenstadium“ des Sympathicus hin gelegentlich der Bildung des Grenzstranges sowie der sympathischen Nerven. Die Rosetten werden von den aus den Spinalganglien ausgewanderten Sympathogonien gebildet, sind immer vorhanden, manchmal allerdings sehr undeutlich. Zum Studium „des weiteren Schicksals der einfachen, primären Rosette“ eignet sich nach der Erfahrung der Verfasserin besonders das Nebennierenmark.

„Dort, wo sie (die Rosette) noch die runde Form aufweist, ist schon eine Differenzierung in eine zellreichere und zellärmere Partie eingetreten; dann streckt sich die Rosette in die Länge, wobei sie eine nierenförmige Gestalt annimmt. Aus dem zellärmeren Teile ist gewöhnlich der konkave Bogen, aus dem zellreichen der konvexe. Bei weiterer Streckung nimmt die Rosette endlich eine schlingenförmige Gestalt an“.

Ganz ähnliche schlingenförmige Gebilde findet die Autorin auch bei ihrem (wahrscheinlich vom Sympathicus ausgehenden) Tumor des Falles 3. „Nur die Größenmaße sind nicht genau; eine Geschwulst braucht diese Maße nicht einzuhalten.“

Die in dieser Veröffentlichung eingehend beschriebenen Knoten an peripheren Nerven zeigen weitgehendste Übereinstimmung in der Struktur mit diesem Falle 3 von Freifeld.

Ist nun für die peripheren Nerven dieselbe embryonale Struktureinheit wie für das sympathische Nervensystem nachzuweisen, nämlich die Rosette? Es bieten auch die Fälle 4 und 5 von Freifeld den gleichen histologischen Befund wie der Fall 3, obwohl sie zweifelsfrei von peripheren Nerven abstammen, bzw. damit zusammenhängen. Nach Kohn geht die Entwicklung der peripheren Nerven genau so vor sich wie die der sympathischen Nerven. Auch Freifeld studiert diese Frage an Mäuse- und Schweineembryonen und an einem 15 mm langen menschlichen Embryo. Sie stellt in den Spinalganglien Bilder fest, die den sympathischen Rosetten sehr ähneln. Besonders schön findet sie diese Rosetten von Neuroblasten und Neurocyten in den Spinalganglien, im Nervus trigeminus, vagus, acusticus, dicht vor den jeweiligen Ganglien, ausgeprägt. Dieser „Befund von Rosetten in spinalen Ganglien und Hirnnerven ist uns sehr wichtig, weil wir daraus auf die gleichen Strukturbilder bei der Entwicklung von cerebrospinalen und sympathischen Nerven schließen können. So wird es uns verständlich, daß bei der Recklinghausenschen Krankheit, wie es Verocay durch die Sektion nachgewiesen hat, dieselben charakteristischen Bänderfiguren, welche in der Rosette den Baustein bilden, in den Geschwülsten des Sympathicus ebenso wie in den cerebrospinalen Nerven auftreten“.

Man findet in der Literatur Fälle von Neurofibromatosis, wo neben Knoten an den zentralen oder peripheren Nerven oder in der Haut gleichzeitig Geschwülste des Sympathicus vorhanden sind (z. B. Verocay, Harbitz, Sieglbauer). Die Sympathicusgeschwulst enthält bisweilen Ganglienzellen oder deren Vorstadien. Will man hier nicht primäre multiple Geschwulstbildung annehmen — diese Annahme ist doch mehr unwahrscheinlich — so gibt nur die Erklärung Befriedigung, daß es sich in diesen Fällen eben um Geschwülste neurogener Natur von gleicher Struktur handelt, die ihren Ausgangspunkt in den multi-

potenten Neurocyten, bzw. Neuroblasten der embryonalen Rosetten haben und somit gleichzeitig im sympathischen oder peripheren Nervensystem auftreten können.

Einen sehr interessanten Fall, der hierher gehört, zeigte Oberndorfer auf dem 18. Deutschen Pathologentag. Bei einem jungen Manne wurde eine Riesenappendix von 16 cm Länge und Zweidaumendicke entfernt. „Es fand sich eine Hypertrophie sämtlicher Wandschichten; Fehlen des lymphatischen Apparates, fast völliges Fehlen der Muscularis mucosae, Ersatz des Stratum proprium mucosae durch zellreiches eigenartiges Bindegewebe. Darmplexus und Darmnerven waren dabei bis an die Mucosa enorm vermehrt, massenhaft vergrößerte Ganglienzellen und große, syncytiale Gebilde (Ganglienzellenäquivalente)“. Oberndorfer betrachtet den Fall als partiellen Riesenwuchs der Appendix mit „ganglioneuroblastomatöser Komponente“. Auf nähere Erkundigung ließ sich noch in Erfahrung bringen, daß der Vater des jungen Mannes an Neurofibromatosis litt; bei dem jungen Manne selbst fanden sich an beiden Vorderarmen unter der Haut mehrere größere Knoten, von denen einer exstirpiert wurde. Die Untersuchung ergab „Neurinoma Verocay“. Es handelt sich also um einen Fall von Neurofibromatosis oder besser Neurinomatosis peripherer Nerven unter Mitbeteiligung des Darmsympathicus (ob nur im Bereich der Appendix oder weiterer Darmpartien sei dahingestellt), wobei die geschwulstartige Verdickung der Appendix schon mehr an ein Ganglioneuroblastom erinnert. Diese Beobachtung hilft die Ansicht Freifelds stützen, welche die Neurinome in eine Reihe mit den Neuomen stellt und behauptet, daß „eine strenge Sonderung der Neuroblastome von den Neurinomen sich nicht durchführen läßt, was auch begreiflich ist, weil es sich in beiden Fällen um eine Nervenmißbildung handelt“. Diese Auffassung nähert sich wieder der alten Anschauung Virchows von der hauptsächlichlichen Beteiligung des Nervengewebes am Aufbau der Neurofibrome.

Die Vielgestaltigkeit des pathologischen Bildes bei der „Recklinghausenschen Krankheit“ illustriert eine Mitteilung von Knauss, die zudem noch sehr der Aufklärung der Frage nach dem Aufbau der Neurofibromknoten beiträgt. Die von diesem Forscher erhobenen Befunde an multiplen subcutanen, mit Nerven in Verbindung stehenden Knoten sind sehr eigenartig und äußerst selten. Er fand in den Geschwülsten reichlich markhaltige und marklose Nervenfasern neben Ganglienzellen und nannte die als typische Ganglioneurome imponierenden Neubildungen „multiple, subcutane Neurome“. Vereinzelte Ganglienzellen in Nervenknötchen bei Recklinghausenscher Krankheit haben auch Verocay und Herxheimer-Roth beschrieben.

Ein weiterer Vergleichspunkt der Neurinome mit den Neuomen ist auch die manchmal in der Einzahl sowohl am sympathischen wie

auch zentralen (Kleinhirnbrückenwinkeltumoren) und peripheren Nervensystem auftretende Geschwulst vom Typus des Neurinoms (Askanazy, Freifeld, Rheinberger).

Ätiologie:

Aus diesen Betrachtungen ergibt sich ohne weiteres, daß auch in dieser Arbeit der Standpunkt vertreten werden soll: Die Neurinommatose ist eine Systemerkrankung.

Diese Lehre erfreut sich der besten Begründung und deshalb der meisten Anhänger. (Es genüge hier ein Hinweis auf die Arbeiten von Feindel, Chipault, Darier, Labouoecie, Verocay und Molter.)

Harbitz teilt hinsichtlich der Ätiologie diese Anschauung der meisten Autoren von der „Systemerkrankung“.

„Gleichzeitig aber ist die Krankheit generell, konstitutionell; dies deuten unter anderem die gleichzeitig auftretenden Anomalien des Knochensystems, wie man sie bisweilen findet, an, sowie die Intelligenzstörungen und der Infantilismus, wie es in 2 unserer Fälle von Elephantiasis zu beobachten ist.

Die Krankheit muß eigentlich als eine Art Entwicklungsanomalie oder Mißbildung im weitesten Sinne aufgefaßt werden mit der Neigung zu Geschwulstbildungen in bestimmten Organsystemen.“

Diesbezügliche Angaben und Hinweise fehlen für unseren Fall.

Die verschiedenen, früher als ätiologisch wichtig betrachteten Faktoren wechselten je nach dem Stande und der Mode in der medizinischen Wissenschaft; es sei deshalb auf Adrian verwiesen.

Nur wenig sei hier erwähnt:

Im Zeitalter der Bakteriologie nahm es nicht wunder, daß auch für die „Recklinghausensche Krankheit“ ein Erreger gesucht wurde (Landowski und Zambaco), zumal ihre Ähnlichkeit mit der Lepra tuberosa manchmal sehr groß ist.

Andere Forscher stellen ein toxisches Moment in den Vordergrund und schuldigen „wegen der zahlreichen Analogien, die zwischen Neurofibromatose und dem Morbus Addisonii einerseits und dem Myxödem andererseits bestehen“ (Adrian), primäre Nebennieren- bzw. Schilddrüsenerkrankungen als Ursache an (Revilliod), doch ist ein Zusammenhang beider Krankheiten „vorläufig als unbewiesen zu betrachten“, wie Adrian nach eingehender Kritik der toxischen Theorie behauptet. Außerdem werden noch eine ganze Reihe von Gelegenheitsursachen, wie Erkältungen, Reizzustände der Haut, psychische Erregungen, Pubertät angegeben.

Im Anschluß an die bakteriologische Theorie über die Entstehung der Neurofibromatosis seien zwei in allerneuester Zeit (1920 u. 1921) von L. Merck veröffentlichte Arbeiten nicht vergessen.

Merk fand in den Nervengeschwülsten angeblich winzige Pflanzenteile, die er in ursächlichen Zusammenhang mit der Neurofibromatose bringt. Derartige Befunde könnten in den Präparaten dieses Falles nicht erhoben werden, trotz eifrigsten Forschens.

Versuche mit den von Merk beobachteten Farbreaktionen, die für die Botanomnatur der Neurofibromknoten sprechen sollen, konnten zur Nachprüfung nicht mehr angestellt werden, da die letzte Abhandlung Merks erst nach Fertigstellung dieser Arbeit zur Veröffentlichung gelangte*).

Zusammenfassung:

1. In dem hier beschriebenen Falle finden sich multiple Nervenknoten am Rückenmark (intradural) und an den peripheren Nerven. Sonstige Veränderungen, die oft im Zusammenhang mit solchen Geschwülsten auftreten, sind hier nicht nachgewiesen.

2. Die Nerventumoren sind aus neurogenem Gewebe aufgebaut. Als Geschwulstbildner kommen die Schwannschen Scheidenzellen (Nervenfaserzellen) in Betracht. Daher erscheint nach Verocays Vorgang die Bezeichnung „Neurinom“ vollkommen berechtigt.

3. Es ließen sich „Wirbel- und Rosetten“-ähnliche Gebilde, bzw. deren Äquivalente beobachten, die mit den von Freifeld bei unausgereiften benignen Neuomen und multiplen Neurofibromen beschriebenen Bildern völlige Übereinstimmung zeigen, so daß ein genetischer Zusammenhang und fließender Übergang von den unausgereiften malignen über die unausgereiften benignen Neuome zu den Neurinomen sehr wahrscheinlich scheint, zumal die neurinomatösen Neubildungen neben dem zentralen und peripheren auch das sympathische Nervensystem ergreifen.

4. Aus der umfangreichen Kasuistik ist ersichtlich, daß „die Neurofibromatose (oder besser die Neurinomatose, d. Verf.) auf kongenitaler Anlage beruht, daß sie auf Grund der mit auffälliger Häufigkeit vorhandenen Stigmata als Mißbildung im weiteren Sinne des Wortes aufzufassen ist“. (Adrian.)

Literaturverzeichnis.

Hier ist nur die Literatur von 1910 an aufgenommen, soweit sie zugänglich war. Die Literatur bis 1882 siehe bei: ¹⁾ v. Recklinghausen, Über die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehungen zu den multiplen Neuomen. Berlin, Hirschwald 1882. Bis 1903 siehe bei: ²⁾ Adrian, Beiträge zur klinischen Chirurgie, **31**, 1901 und Zentralbl. f. d. Grenzgebiete der Med. u. Chirurg., **6**, 1903. Bis 1910 siehe bei: ³⁾ Verocay, Zur Kenntnis der Neurofibrome. Zieglers Beiträge, **48**, 1910. — ⁴⁾ Askanazy, Über schwer erkennbare Neurofibromatosen. Arbeiten a. d. patholog. Institut Tübingen, **9**, 1914. — ⁵⁾ Freifeld, Helene, Zur Kenntnis

*) Die Beobachtungen Merks klingen mehr merkwürdig als wahrscheinlich.

der benignen unausgereiften Neurome und multiplen Neurofibrome. Zieglers Beitr., **60**, 1915. — ⁶) Graupner, Münch. med. Wochenschr. S. 1353. 1910. — ⁷) Harbitz, Über das gleichzeitige Auftreten mehrerer selbständig wachsender („multipler“) Geschwülste. Kap. I. Zieglers Beitr., **62**, 1916. — ⁸) Herxheimer-Roth, Zum Studium der Recklinghausenschen Neurofibromatosis. Zieglers Beitr., **28**, 1914. — ⁹) Klinger, Berl. Wochenschr., S. 1491. 1912. — ¹⁰) Merk, Med. Klinik, N. 31, 1920, Nr. 32. 1921. — ¹¹) Molter, Über gleichzeitige cerebrale, medulläre und periphere Neurofibromatosis. Diss. path. Inst. Jena 1920. — ¹²) Oberndorfer, Ganglioneuromatose mit Riesenwuchs der Appendix. Vortrag bei der 18. Tagung d. Dtsch. pathol. Ges. 12—14. April 1921. — ¹³) Oberndorfer, Partieller, primärer Riesenwuchs des Wurmfortsatzes kombiniert mit Ganglioneuromatose. Ein Beitrag zur Entstehung der Ganglienzellen. Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **72**, 1921. — ¹⁴) Orzewski und Nowicki, Zur Pathogenese und pathologischen Anatomie der multiplen Neurofibrome und der Sklerosis tuberosa. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie, **11**, 1912. — ¹⁵) Pick und Bielschowsky, Über das System der Neurome . . . nebst Untersuchungen über die Genese der Nervenfasern in den Neurinomen. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Berlin, Springer 1911. — ¹⁶) Rheinberger, Über einen eigenartigen Rückenmarkstumor vom Typus des Verocayschen Neurinoms. Frankf. Zeitschr. f. Pathol., **21**, Heft 3. 1918. — ¹⁷) Saalman, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., **211**, 424. 1913. — ¹⁸) Schnitzer, Zur Recklinghausenschen Krankheit. Inaug.-Diss. Berlin 1919. — ¹⁹) Sieglbauer, Morbus Recklinghausen. Wien. med. Wochenschr. 1917, Nr. 33. — ²⁰) Vonwiller, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Pathol. 1911.
