

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut des Rudolf-Virchow-Krankenhauses zu Berlin. — Abteilungsdirektor: Dr. E. Christeller.)

## Über die gastrointestinale und andere seltenere Lokalisationen der Neurofibromatosis. (Morbus v. Recklinghausen.)

Von

Dr. D. N. Banerjee und Dr. E. Christeller.

Mit 15 Textabbildungen.

(Eingegangen am 6. Februar 1926.)

Seit der Beschreibung der generalisierten Neurofibromatose als eines selbständigen Krankheitsbildes durch *v. Recklinghausen* sind 43 Jahre vergangen.

Seitdem ist über die Natur dieser Geschwülste auf Grund der Fortschritte entwicklungsgeschichtlicher Erkenntnisse und der Vervollkommnung der neuro-histologischen Färbetechnik eine ergebnisreiche Erörterung über die Natur der von Recklinghausenschen Neurofibrome entbrannt, die ihren Zusammenhang mit anderen verwandten Neubildungen geklärt hat und ihnen eine sichere Stellung unter den Neurionomen *Verocays* verschaffte.

Gleichzeitig ist mit der wachsenden Zahl der Beobachtungen der Formenkreis dieser Erkrankung ständig vermehrt und ausgestaltet worden, besonders insofern als Zusammenhänge mit anderen Krankheitsvorgängen und Organveränderungen entdeckt wurden, die geeignet waren, das Wesen der Erkrankung aufzuklären.

So hat man die Beziehungen der Neurofibromatose zu anderen Gewächsen des Nervensystems, zu Gliomen und Ganglioneuromen (*Oberndorfer*), zur Annahme einer zugrunde liegenden gemeinsamen Störung der Entwicklung des Nervensystems verwendet. Die Ansicht, daß der Neurofibromatose eine Entwicklungsstörung zugrunde liege, wurde auch durch das Vorkommen anderer Geschwülste bei solchen Fällen bestätigt (Adenomatose des Rectums, *Winestine-L. Pick*).

Trotzdem ist man erstaunt, wenn man auf die alten klassischen Veröffentlichungen zurückgeht, wie gut und vollständig die ersten Beobachtungen bereits das anatomische Bild der Krankheit ausgeschöpft haben und wie viel mehr seitdem das pathohistogenetische Moment

als das deskriptiv-anatomische gefördert wurde. Und doch sind auch hier noch nicht alle Vorkommnisse berücksichtigt und noch manche anatomischen Einzelheiten unbekannt. Daher scheinen uns die beiden folgenden, unter anderem besonders am *Magendarmkanal* lokalisierten Fälle vom klinischen und anatomischen Standpunkte aus mitteilenswert zu sein.

In der Tat ist bereits in der ersten geschichtlich gewordenen Beschreibung durch *Friedrich von Recklinghausen* das Vorkommen von Neurofibromen am Verdauungsschlauch bei generalisierter Neurofibromatose beschrieben worden. Er teilt nicht nur einen eigenen Fall mit, sondern führt noch drei andere Fälle anderer Untersucher an.

Im Falle *Wegner* waren an den sympathischen Nerven des Magens nur einzelne Geschwülste, im Falle *Siemens* im submukösen Gewebe des Magens sogar nur ein einziges Knötchen, im Falle von *Riesenfeld, Gerhardt* und *Ziegler* dagegen in der Darmwandung reichlich Neurome vorhanden.

*v. Recklinghausens* eigener Fall 1; eine 55jährige Frau ist ein hervorragendes Beispiel für die gastrointestinale Neurofibromatose. Hier war der Magen Sitz zahlreicher miliarer subseröser Neubildungen, während im Jejunum ein erbsengroßes, ein kirschkerngroßes und ein zweilappiges, über walnußgroßes Neurofibrom sich fanden. Dabei wird hervorgehoben, daß diese Geschwülste zwar von Serosa überzogen und intramuskulär gelagert waren, daß der letzterwähnte größte Tumor jedoch in die Darmwand eintauchte und eine Verlängerung bis ins Darmlumen schickte. Es gelang *v. Recklinghausen* auch, präparatorisch den Zusammenhang dieser Knoten mit den Magenwandnerven festzustellen.

Die erste, besonders auf diese Lokalisation der Neurofibrome am Verdauungsschlauch gerichtete Untersuchung verdanken wir *M. Askanazy*. Er konnte die Literaturangaben über Neurofibrome des Verdauungsschlauchs noch um einige Fälle vermehren. Hierher gehört der Fall von *Modrzejewski*, in welchem im Jejunum und Colon transversum subseröse Neurofibrome bis zu Haselnußgröße sich vorfanden (an der Haut waren 3020 Neubildungen gleicher Art vorhanden). Man vergleiche bei *Askanazy* auch die Beobachtungen von *Westphalen, Gerhardt, H. Kohtz, Sangallis*.

*Askanazys* eigener Fall betraf eine 42jährige Schneiderin, die während des Lebens außer leichten Magenschmerzen keine Magendarmstörungen dargeboten hatte. Am Darm fanden sich bei der Sektion etwa 15 Gewächse, deren histologische Untersuchung keinen Zweifel ließ, daß sie vom Nervenapparat der Darmwand ihren Ausgang genommen hatten, und zwar vom Plexus myentericus Auerbachi. Sie zeigten den typischen faserigen Bau und das farberische Verhalten der Neurofibrome und enthielten zwischen ihren Fasern Ganglionzellen. Dieser Fall zeigte also, daß multiple Neurofibrome nicht nur vom spinalen, sondern auch vom sympathischen Nervensystem ausgehen können, und daß sie eine Systemerkrankung des letzteren darstellen können, gerade so wie die klassischen Fälle *v. Recklinghausenscher* Krankheit am übrigen Nervensystem.

Beide Systemerkrankungen können vereinigt vorkommen oder, wie in *Askanazys* Fall, isoliert; denn in diesem Fall waren die subcutanen und übrigen cerebrospinalen Nerven nicht mitbefallen.

Nach *Askanazys* grundlegender gewissermaßen programmatischer Festlegung dieses Typus sympatheticogener gastro-intestinaler Neurofibromatose haben sich die Beobachtungen ähnlicher Fälle noch erheblich vermehrt (vgl. *Anschütz* und *Konjetzny*, die aber kein eigenes Material beibringen. Die von ihnen bei *Aschoff* zitierte Abbildung eines solchen Falles ist im Original nicht zu finden), so daß man heute tatsächlich von einer typischen Lokalisation der Neurofibromatose am Magendarmkanal sprechen kann.

Man kann diese Beobachtungen zweckmäßig in mehrere Gruppen einteilen.

Die *erste Gruppe* sind Fälle, in denen die Gewächse des Magendarmkanals eine Teilerscheinung einer allgemeinen Neurofibromatose klassischer Erscheinungsform sind und 'sich mutatis mutandis, auch histologisch, den Hauttumoren gleichartig verhalten. Dieser Gruppe, deren Geschwülste *klinisch gewöhnlich erscheinungslos verlaufen*, gehört die Mehrzahl der Fälle an, außer den genannten noch die Fälle von *P. Marie* und *Couvelaire*, deren einer von *Branca* obduziert wurde, und derjenige von *Tauber*.

Die *zweite Gruppe* umfaßt diejenigen Fälle, in denen die Neurofibrome des Magendarmkanals die einzigen Neubildungen sind, während Haut- und übrige Cerebrospinalnerven unverändert sind. Die Gewächse am Darmkanal haben aber den Bau der üblichen Neurofibrome. Dieser Typus, der als eine isolierte Neurofibromatose des sympathischen Nervensystems bezeichnet werden kann, wird vertreten durch den Fall von *Askanazy*.

Wahrscheinlich gehört auch der von *Askanazy* beschriebene Fall eines großen retropharyngealen Neurofibroms als einziger Lokalisation hierher. Von einer Neurofibromatose kann man allerdings nicht mehr sprechen, wenn nur eine einzige Neubildung vorhanden ist, aber die histologische Übereinstimmung gibt genug Recht, eine solche Geschwulst ans Ende einer geschlossenen Reihe von Fällen zu setzen, die von Einzelgewächsen, z. B. Kleinhirnbrückenwinkelneurofibromen, über streng lokalisierte gruppierte (z. B. *Askanazys* Fall multipler Neurofibrome der Dura mater) und über systematisierte Neurofibromatosen eines Organsystems, z. B. des Darms, schließlich zur generalisierten klassischen Form der allgemeinen Neurofibromatose führt.

In der *dritten Gruppe*, die aus Fällen der ersten beiden Gruppen hervorgegangen zu denken wäre, sind diejenigen Fälle enthalten, in denen einer oder mehrere der Magendarmgeschwülste eine sarkomatöse Umwandlung zeigt. Schon *klinisch* sind diese Fälle durch die vom

Magendarmkanal ausgehenden und eben durch diese sarkomatöse Entwicklung bedingten *Störungen* von den ersten beiden Gruppen unterschieden. Dementsprechend führen solche Fälle zu chirurgischen Eingriffen, und so sind einige von ihnen bioptisch beobachtet worden. Hierher gehört ein gestieltes subseröses Fibrosarkom des Darms bei einer mit subcutaner Neurofibromatose behafteten Frau, das gelegentlich einer Myomectomy uteri von *Hartmann* beobachtet wurde, sowie der Fall von *Shouldice*. Ein Fall von *Leriche* förderte bei einer wegen Pylorusstenose ausgeführten Pylorusresektion ein großes sarkomatöses Neurofibrom des Pylorus und ein zweites subseröses Neurofibrosarkom des Duodenums zutage. Die Haut und, wie die Obduktion später zeigte, auch das Jejunum waren mit Neurofibromen besetzt.

Als *vierte Gruppe* müssen diejenigen Fälle intestinaler Neurofibromatose herausgehoben werden, die besonders nach *L. Pick's* Untersuchungen insofern einen Typus darstellen, als in ihnen die dysontogenetische Natur der Neurofibromatose besonders augenscheinlich zutage tritt. In diesen Fällen war die Neurofibromatose der Magendarmnerven verbunden mit Riesenwuchs des tributären Organteiles oder mit tumorartiger Blastomatose desselben (*Wine*), genau so, wie auch die lokalisierten Neurofibromatosen der Haut- und Extremitätennerven mit Riesenwuchs der betroffenen Körperteile verbunden sein können (vgl. *Heusch*). *Wine* hat die wenigen bisher bekannten Fälle dieser Form zusammengestellt und ihren Besonderheiten nach untereinander gruppiert, die durch plexiforme Anordnung der neurinomatösen Neubildungen ausgezeichnet, stets auf einen bestimmten, umschriebenen Teil, einen Abschnitt des Darmrohres beschränkt waren. Obgleich von den bisher vorliegenden Fällen die meisten den Wurmfortsatz (*Oberndorfer*, *Schultz*, *Schmincke*) betreffen, die übrigen anderen Darmteile (Dünndarm *L. Pick-Lotz*) (Rectum *L. Pick-Wine*), so kann man doch von Vertretern eines und desselben Typus sprechen. *L. Pick* neigt zu der Annahme, daß der Riesenwuchs des betreffenden Darmstückes nicht etwa die Folge der Neurofibromatose, sondern eine mit ihr gleichgeordnete Veränderung ist, die auf der gleichen Anlagestörung beruht.

Kurz zusammengefaßt ergeben sich also für die intestinale Form der Neurofibromatose folgende 4 Gruppen:

1. Intestinale Neurofibromatose als Teilerscheinung allgemeiner Neurofibromatose.
2. Intestinale Neurofibromatose als alleinige Lokalisation.
3. Intestinale Neurofibromatose (wie 1 oder 2) mit Sarkomentwicklung.
4. Intestinale Neurofibromatose (wie 2) mit lokalem Riesenwuchs oder lokaler Blastomatose.

Die von uns beobachteten Fälle mögen hier als Vertreter des *ersten Typus* folgen<sup>1)</sup>.

*Fall 1.* Ferdinand S., 44 jähr. Arbeiter (Sekt.-Nr. 135/31. I. 1923).

Der bisher stets gesunde Mann kannte seine Hautgeschwülste, besonders an den Beinen, seit seiner Kindheit. Er fühlte sich erst seit wenigen Tagen krank und bekam 1 Tag vor der Aufnahme ins Krankenhaus einen Schwindelanfall. Er wurde mit Parästhesie der linken Körperseite eingeliefert und hatte während weniger Minuten mehrere Schwindelanfälle.

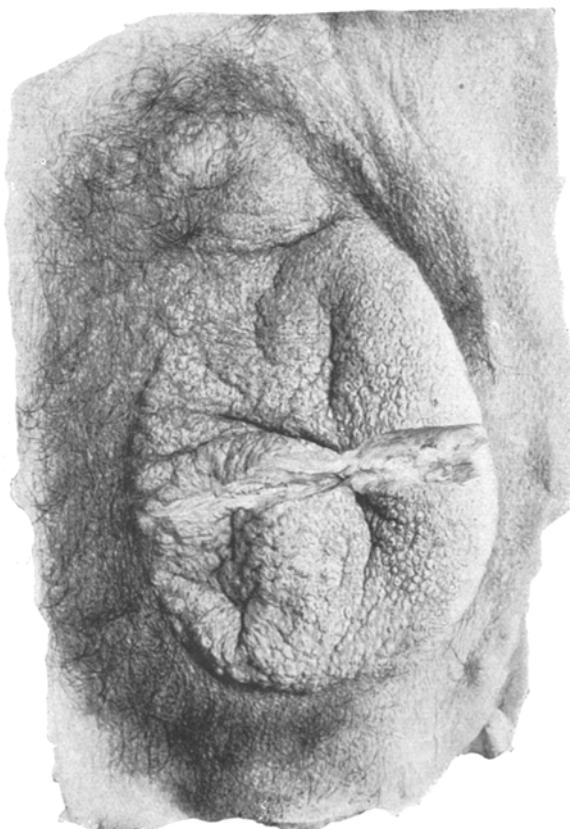


Abb. 1. Fall 1. Großes naeviformes Neurofibrom der Haut des rechten Oberschenkels, von einem Haarkranz umgeben. In natürlichen Farben konserviert. Verkleinerung 10 : 4,5.

Bei der Aufnahme Benommenheit, doch reagiert er auf einfache Fragen. Linkes Augenlid und linker Mundwinkel hängen herab. Spastische Parese beider linker Extremitäten. Pupillen reagieren. Patellarreflex beiderseits erhöht. Alle inneren Organe unverändert, bis auf eine unregelmäßige Herzschlagaktivität.

Nachdem etwa 1 Monat lang unter wechselnder Stärke der Lähmungen der

<sup>1)</sup> Vgl. Demonstrationsabend im Rudolf-Virchow-Krankenhaus Berlin, 18. V. 26. Dtsche. med. Wochenschr. 1926.

Allgemeinzustand sich verschlechtert hatte, wird der Kranke unter der Vermutungsdiagnose „Hirntumor“ operiert. Nach der Eröffnung des Schädelns über beiden Hemisphären wird der Sinus occipitalis unterbunden. Kurz nach der Operation, bei der eine starke Blutung aus dem Confluens sinuum erfolgt, geht der Kranke unter Atemlähmung zugrunde.

*Die Sektion (Dr. Christeller) ergibt folgenden Befund (Protokoll in Diagnoseform):*

*1. Äußeres und Extremitäten:* Körpergewicht 50 kg, Körperlänge 150 cm. Guter Ernährungszustand. Leichte Anämie aller Organe. Zahlreiche Neurofibrome der Haut, deren Größe in der Mehrzahl von der eines Stecknadelkopfes bis zu der einer



Abb. 2. Fall 1. Zwei periostale Neurofibrome an der vorderen Tibiakante. In natürlichen Farben konserviert. Vergrößerung 1,2 : 1.

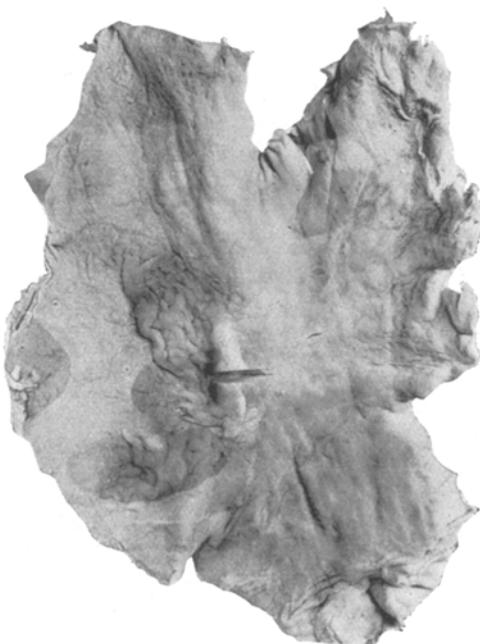


Abb. 3. Fall 1. Längsgestellte submuköse Neurofibrome der kleinen Kurvatur und der Vorderwand des Magens. In natürlichen Farben konserviert. Verkleinerung 10 : 4,5.

Erbse schwankt; die Geschwülste sind meist stark vorspringend, liegen in größter Anzahl an Brust-, Bauch- und Rückenhaut, in geringerer Zahl, aber bis zur Größe einer Kirsche, an den Armen und Schultern, einer von Pflaumengröße am linken Unterschenkel. Ein anderer Knoten, von der Größe zweier Fäuste (siehe Abb. 1) findet sich an der Streckseite des rechten Oberschenkels. Er ist mehrfach gelappt, von runzeliger Oberfläche und mit tiefen, breiten Follikeln versehen, elastisch-weich und naevusartig. Umgeben wird er von einem dichten Kranz langer dunkler Haare. Auf der Schnittfläche sieht er grauweiß aus, ist aus Faserbündeln zusammengesetzt und hat etwa die Struktur eines ödematischen Fibroms. Er ist flach auf der Unterfläche und mit der Muskulatur nicht verwachsen. Sehr zahlreiche lentigoartige Fleckchen sind über die Haut verteilt, sowie einige Dutzend

noch stärker pigmentierter Naevi bis zur Größe eines Fingernagels über den Rumpf und die Gliedmaßen verteilt.

Leichte Skoliose der Wirbelsäule, die im Brustteile nach rechts konvex ist. In der Mitte der vorderen *Tibiakante* (siehe Abb. 2) erkennt man nach Präparation 2 übereinander gelegene flach-halbeiförmige, dem Periost fest und breit aufsitzende Knoten, der obere 3,75 cm, der untere 2 cm lang, von gleichem Aussehen, wie die Hautgewächse.

An den Nervenstämmen der Extremitäten finden sich keine Geschwülste mit Ausnahme eines spindeligen Tumors von 1 cm Länge am linken *Nervus cutaneus brachii*.

*2. Brust- und Halsorgane:* Leichte parenchymatöse Degeneration des Herzmuskels. Zahlreiche subendokardiale Blutungen der linken Kammer. Erweiterung beider Herzkammern. Klappen, Kranzarterien und Aorta sind frei von herdförmigen Veränderungen. Sehr ausgedehnte alte Verwachsungsstränge der rechten, vereinzelt der linken Pleurahöhle. Rechtsseitige verkalkte Bronchiallymphknotenbc. Rechte Lunge vierlappig. Doppelseitige eitrige Bronchitis. Nebenschilddrüsen nicht vergrößert. Gaumenmandeln klein und blaß. Übrige Halsorgane unverändert. Magenschleimhautinseln am oberen Ende des Oesophagus.



Abb. 4. Fall 1. Neurofibrom der rechten Großhirnhemisphäre mit zentralem Bluterguß. Ödem der Hemisphäre und Ventrikelkompression. In natürlichen Farben konserviert. Verkleinerung 1 : 2.

langgestreckt ist und am Pförtnerende zugespitzt ausläuft, während das kardiale Ende sich mehrfach gabelt, seitlich ausbreitet und langsam abflacht. Die Knoten liegen submukös, haben nirgends die Schleimhaut durchbrochen, an der Serosa heben sie sich gar nicht ab. Auf dem Durchschnitt sind sie, ähnlich wie die Hautgewächse, elastisch, faserig, grauweiß. Ein kirschgroßes und zahlreiche kleinere subseröse Neurofibrome finden sich am Dünndarm. Außer knotiger Hypertrophie der Prostata, besonders der beiden Seitenlappen, keine wesentlichen Veränderungen an Bauch- und Beckenorganen.

*4. Schädelhöhle:* Haupthaare rasiert. Große Operationswunde am Hinterhaupt, frische chirurgische Naht der freigelegten Dura mater. Vorfall eines etwa dreimarkstückgroßen Stücks der rechten Hemisphäre. Kleiner Duraknochen, über dem linken Seitenlappen gelegen. Längsbluteiter leer. Dura sehr gespannt. Hirnwindingen sehr breit und abgeplattet, besonders an den Scheitel- und Schläfenlappen. Es besteht eine Asymmetrie beider Hälften, da die rechte kugelförmig

*3. Bauchorgane:* Im Magen (siehe Abb. 3) in der Gegend der kleinen Kurvatur und des anschließenden Teiles der Magenvorderwand 2 einander parallel und etwa in der Richtung der Magenachse verlaufende Knoten, von denen einer stark nach innen vorgewölbt, ungefähr dattelkernengroß und U-förmig, der andere flacher, etwas geschlängelt,

© by Georg Thieme Verlag Stuttgart

vorgewölbt und stark vergrößert ist. Die basalen Hirnnerven sind frei. Zwischen dem linken Temporallappen und dem Kleinhirn ein flaches Blutgerinnsel.

Auf einem nach Härtung angelegten Horizontalschnitt durch das Gehirn (siehe Abb. 4) sieht man in der rechten Halbkugel einen nicht ganz faustgroßen kugelrunden Knoten, der die Gegend der Insula Reili und der angrenzenden Parietal- und Temporallappen einnimmt. Auf der frontalen Schnittfläche hat er eine Breite von 5,5 und eine Höhe von 5 cm. Die anschließenden Teile des Gehirns sind stark zusammengedrückt, besonders die Windungen der Rinde und die rechte Seitenkammer, deren Hinterhorn nahezu verlegt ist. Besser erhalten sind die großen basalen Ganglien, während die weiße Substanz des Centrum semiovale gelblich ödematos ist. Der Knoten ist ziemlich scharf abgegrenzt, wenn auch nicht ausschälbar. Er besteht aus einem kugelschaligen 1—2 cm breiten grauweißen Außenteil, der

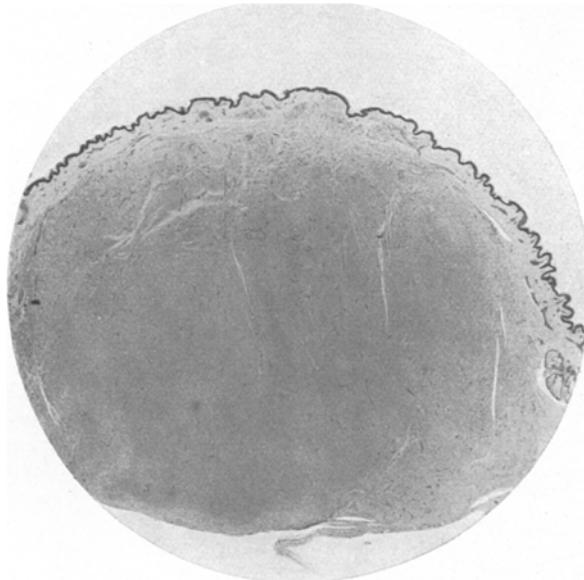


Abb. 5. Fall 1. Neurofibrom der Cutis. Hämatoxylin-Eosin. Mikrosummar  
42 mm. Brillenglaskondensor. Grünfilter. Vergrößerung 8,5 : 1.

derb, faserig und etwa wie die Neurofibrome der Haut beschaffen ist, während der größere Teil seiner Masse, die zentralen Abschnitte dunkelrot bis schwarzrot aussehen. Diese große zentrale Blutung lässt 2 verschiedene Teile erkennen, der eine occipital gelegen und halbmond förmig, ist braunrot, von Pigment durchsetzt, der frontale Teil heller rot, einer frischeren Blutung entsprechend. Rückenmark ohne Veränderungen.

*Mikroskopischer Untersuchung* wurden die Gewächse der Haut, des Magens, des Darmes, der Tibia, des Gehirns, das Rückenmark und die Nebennieren untersucht.

Die zahlreichen kleinen *Hautgeschwülste* (siehe Abb. 5) sind dicht unter der Epidermis gelegen und berühren fast den Papillarkörper. Sie bestehen aus einem dichten Netzwerk zarter Fasern, die in Bündeln angeordnet, zahlreiche Kerne zwischen sich enthalten. Die Kerne liegen unregelmäßig durcheinander, zwar meist parallel gestellt, aber niemals in Frontreihen, der sog. Paradestellung. Alle

Kerne sind von kurzer gedrungener Spindelform, lockeren Chromatingerüst und gleichmäßiger Größe. Nirgends Riesenzenlen oder ganglienzellenähnliche Gebilde. Im Knoten nur wenige Capillaren und größere Blutgefäße, doch sind mehrere Schweißdrüsen eingeschlossen. Pigment — eisenfreies oder eisenhaltiges — ist nicht vorhanden. Die Fasern färben sich bräunlichgelb mit van Gieson, ganz im Gegensatz zu dem leuchtenden Rot der breiten Fasern des umgebenden Bindegewebes. Aber auch einige wenige kollagene rote Fasern und einige elastische Fasern sind in das Geschwulstgewebe eingeflochten.

Der große *naeviforme Hauttumor* (siehe Abb. 6) am Oberschenkel ist ganz ähnlich gebaut in bezug auf Anordnung der Nervenfaserbündel, kollagenen und elastischen Fasern, sowie die Zahl, Form und Lage der Zellen. In der benachbarten Cutis liegen zahlreiche perivasculäre Rundzelleninfiltrate. Einige Bündel glatter

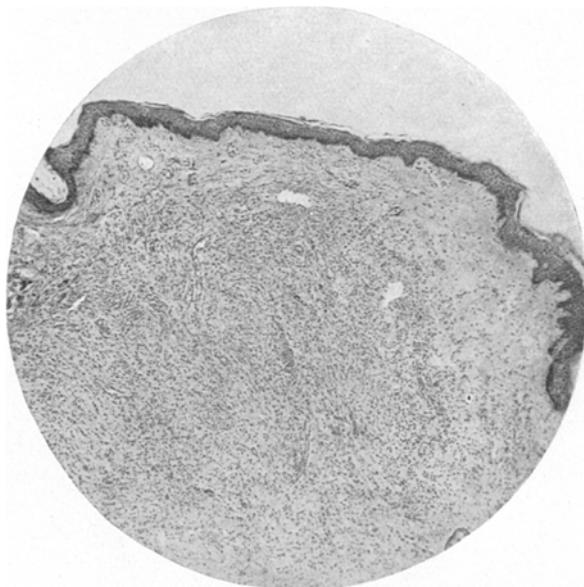


Abb. 6. Fall 1. Großes naeviformes Neurofibrom der Oberschenkelhaut. van Gieson.  
Mikrosummar 42 mm. Brillenglaskondensor. Grünfilter. Vergrößerung 14 : 1.

Muskelfasern strahlen in das Gewächs ein. Die Bielschowskysche Färbung zeigt ein dichtes Netzwerk scharf imprägnierter zarter markloser Nervenfasern, die tiefschwarz sind im Gegensatz zu den breiten purpurroten Bindegewebsfasern der Cutis. Die Nervenfasern sind gestreckt, gewellt oder gedreht, oft sieht man dichotomische Teilungen und T-Fasern. Die Fasern stehen mit den Geschwulstzellen in Zusammenhang.

Die *Naevi der Haut* zeigen starke Anhäufung von melanotischem eisenfreien Pigment in der Keimschicht der Epidermis, die nicht verdickt ist. In der Cutis reichlich Chromatophoren, wie in anderen pigmentierten Naevi; Nervenfaserbündel in Strängen oder in Knotenform sind nirgends vermehrt. Das elastische Gewebe der Cutis unverändert.

Im Darm liegen die Neurofibrome zwischen den beiden Schichten der Muscularis, so daß man die Ringmuskelfasern innerhalb, die Längsmuskelfasern außerhalb von dem Gewächsknoten eine Strecke weit in allmählich sich verdünnender Schicht

um ihn herumlaufen sieht. In der Umgebung liegen noch mehrere Ganglionenzellknoten des Plexus myentericus, die fast die Tumeroberfläche berühren. Die Gewächse sind scharf begrenzt, von der gleichen Struktur, Faser- und Zellzusammensetzung wie die der Haut. Keine „Paradestellung“ der Kerne. van Gieson färbt die Fasern gelbbraun, Einschlüsse anderer Fasern sind nicht zu bemerken. Bielschowsky-Färbung zeigt, daß der ganze Knoten aus einem dichten Netzwerk typischer zarter Nervenfasern besteht, mit dichotomischen Teilungen, langgestrecktem Verlauf, gerade oder gewunden und von wechselnder Dicke, einige sind sehr fein, andere breiter.

Im Magen (siehe Abb. 7) beginnt die Geschwulst in der Submucosa, dicht unter den Drüsen, sie ist hier weniger scharf begrenzt, und einige der Magenschleimdrüsen sind hier und dort zwischen die Gewächsfasern eingesprengt. Im übrigen



Abb. 7. Fall 1. Neurofibrom der Submucosa des Magens. van Gieson. Objektiv Zeiss A. Abbé-Kondensor, 2linsig. Grünfilter. Vergrößerung 55 : 1.

hat sie die gleiche Zellen- und Faserstruktur, wie die Hautknoten; die Zellen und Fasern sind zu Bündeln vereinigt, zwischen ihnen liegen einzelne Gruppen eosinophiler Leukozyten. Färberisch verhalten sich die Fasern zu van Gieson wie oben beschrieben.

Die Neubildungen an der vorderen Tibiakante (siehe Abb. 8) bestehen aus demselben Netzwerk von Fasern und Zellen, ohne „Paradestellung“. van Gieson ergibt die gleiche Färbbarkeit, doch sind auch vielfach Bindegewebsfasern zwischen den Neurofibrillen eingesprengt. Ganglionenzellen sind nicht vorhanden. Bielschowsky-Färbung zeigt zahlreiche miteinander verflochtene marklose Nervenfasern, die aber etwas weniger dicht stehen als in den Hautgewächsen. Sie haben aber ganz den diesen entsprechenden Verlauf und viele Bifurkationen. Blutgefäße und Capillaren sind zahlreich vorhanden.

*Gehirn:* Aus dem Hirngewächs (siehe Abb. 9) wurden mehrere Stücke von der Mitte und vom Rande untersucht. Dabei zeigte sich, daß das Zentrum von



Abb. 8. Fall 1. Neurofibrom des Periostes der Tibiakante. van Gieson. Objektiv Zeiss A. Abbé-Kondensor, 2linsig. Grünfilter. Vergrößerung 55 : 1.

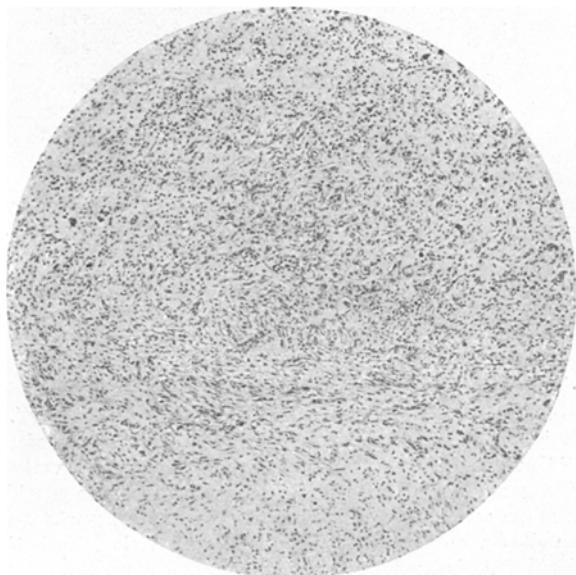


Abb. 9. Fall 1. Neurofibrom der Großhirnhemisphäre. Hämatoxylin-Eosin. Objektiv Zeiss A. Abbé-Kondensor, 2linsig. Grünfilter. Vergrößerung 50 : 1.

Nekrosen und jüngem gefäßreichen Granulationsgewebe eingenommen ist; ihm schließt sich eine breite Zone von Geschwulstgewebe an, dann folgt in den Randteilen eine in die unveränderte Gehirnsubstanz langsam übergehende Zone dichter Rundzellenanhäufung, die auch in das Tumorgewebe hin sich nur allmählich verliert. Die kleinen runden Zellen, aus denen sie besteht, haben ein etwas reichlicheres Protoplasma als Lymphocyten und oft deutliche Fortsätze, so daß sie wohl als Gliazellen anzusehen sind. Die Gewächsgewebsmasse zeigt ganz den gleichen Bau wie die Haut- und Magen-, Darm- und Tibiageschwülste, d. h. sie besteht aus Bündeln spindeliger Zellen mit blassen länglichen Kernen und einem Netzwerk zarter verzweigter mit van Gieson gelbbraun gefärbter Fasern.

Rückenmark und Nebennieren zeigen, auch bei Bielschowsky-Färbung, durchaus normale Verhältnisse.

*Fall 2.* Minna B., 54jähr. Hausfrau (Sekt.-Nr. 431/28. IV. 1924).

Verheiratete Frau, weder Geburten noch Fehlgeburten. Früher nie krank. In letzter Zeit wurde sie schwächlich und nahm ab. 5 Tage vor der Krankenhausaufnahme plötzlich mit heftigen Leibschermerzen und Erbrechen erkrankt, seitdem Stuhlgang angehalten, schwerkrank ins Krankenhaus eingeliefert. Hier macht sie einen kachektischen Eindruck, Zunge trocken, Temperatur 37,1, Puls 108. Leib aufgetrieben, deutliche Darmsteifungen sichtbar. Keine Flankendämpfung. Bei rectaler Untersuchung kein abnormer Befund. Meteorismus. Sofortiger Bauchschnitt (Oberarzt Dr. Golln), wobei ein 40 cm langes invaginiertes Darmstück freigelegt wird; das Bauchfell mit frischem fibrinösem Exsudat belegt. Da Repositionsversuche mißlingen, Resektion des Darmstückes und 15 cm oberhalb und 10 cm unterhalb gelegener Darmschlingen. Seit-zu-Seit-Anastomose.

Die Bauchfellentzündung breitet sich trotzdem weiter aus und führt nach 11 Tagen den Tod herbei.

*Die Untersuchung des resezierten Darmstückes* (siehe Abb. 10) ergibt folgendes: Das 40 cm lange Invaginat (Jejunum mit eingestülptem Ileum) zeigt die gewöhnlichen Veränderungen. An seiner Spitze liegt ein etwa walnußgroßer derber rundlicher auf der Schnittfläche grauweißer und faserig gebauter Knoten. Es fällt sofort auf, daß offenbar die Ursache der Invagination, nicht wie gewöhnlich, ein papilläres Schleimhautadenom, sondern ein starker, intramural in der Darmwand liegender Knoten ist. In der Wand des invaginierten Jejunums finden sich noch 3 linsengroße, sonst ähnlich beschaffene Knötchen, die in der Muscularis sitzen und unter der Serosa sich durch ihre helle Färbung und leichte Hervorragung abheben.

Die mikroskopische Untersuchung des das Invaginat führenden großen und der übrigen kleinen Darmwandgeschwülsten ergibt übereinstimmend das Bild der



Abb. 10. Fall 2. Invaginatio iliaca jejuni, reseziert. Am führenden Ende des Invaginates ein Neurofibrom der Dünndarmwand. Hämorrhagische Infarzierung, Fibrinbeläge. Halbiertender Längsschnitt. In den natürlichen Farben konserviert. Verkleinerung 10 : 4,5.

*Neurofibrome.* Der große Knoten (siehe Abb. 11) liegt zwischen den beiden Lagen der Muscularis. Nach innen hin ist er überzogen von der Schleimhaut, der Submucosa und den Bündeln der Ringmuskelschicht, nach außen erreicht er die Serosa. Die Schleimhaut ist von Pseudomembranen aus Fibrin und Leukocyten bedeckt. Leukocytäre Infiltration findet sich auch in allen Darmwandschichten. Die Begrenzung des Gewächses ist scharf; es besteht aus Bündeln zarter Nervenfasern mit zahlreichen kurzspindeligen Kernen von gleicher Durchsichtigkeit wie oben beschrieben. Es enthält viele stark gefüllte Gefäße und Blutungen und ist stark von Leukocyten und Rundzellen durchsetzt. Hier und da Nekrosen. Die Fasern färben sich nach *van Gieson* gelbbraun. Keine „Paradestellung“ der Kerne, keine Ganglienzellen auffindbar. Die kleinen Darmwandknoten (siehe Abb. 12) zeigen



Abb. 11. Fall 2. Invaginiertes „führendes“ Neurofibrom des Dünndarms, hämorrhagisch infarziert, überzogen von der Muscularis der gefäßreichen Submucosa und der schorfbedeckten Schleimhaut. Hämatoxylin-Eosin. Objektiv Zeiss A. Abbé-Kondensor, 2linsig. Grünfilter. Vergrößerung 39 : 1.

die gleiche Lage zwischen den Muskelschichten, ihr Bau entspricht ganz dem Verhalten des großen, nur daß die Zeichen der entzündlichen Reizung viel geringer sind. Es ist beachtenswert, daß man die Ganglienzellenhäufchen und Fasern des Plexus myentericus bis an den Rand der Neubildungen verfolgen kann.

Danach war es klar, daß hier eine Neurofibromatose des Darms vorlag, mit Bildung intramuskulärer Knoten im unteren Jejunum, von denen der größte den ungewöhnlichen Anlaß zu einer Intussusception abgegeben hatte.

Die kurz darauf vorgenommene Sektion der inzwischen gestorbenen Frau bestätigte dies und gab zugleich einen Aufschluß über die Gesamtausbreitung der Neurofibromatose bei ihr.

*Sektionsprotokoll (Dr. Christeller) (in Diagnosenform):*

**1. Äußeres und Extremitäten:** Gewicht 40 kg, Länge 1,54 cm. Starke Abmagerung, Bauchdecken ganz fettlos. 12 cm lange Bauchwunde. Allgemeine schwere Blutarmut. An beiden Unterschenkeln umfangreiche Ulcera cruris, von verdickter, pigmentierter Haut umgeben. Varicen der Beine. Frische Thrombose beider Venae femorales. Zahlreiche hellbraun pigmentierte Naevi und stecknadelkopf- bis kirschgroße Neurofibrome der Haut, besonders am Rumpf (siehe Abb. 13), dem Oberteil des Rückens, den Schultern und in der Umgebung der Vulva. Knochensystem von normaler Festigkeit, nicht porotisch. Das Femurmark zu  $\frac{5}{6}$  grauröthlich, der Rest reines Fettmark.

**2. Brust- und Halsorgane:** Herz 390 g schwer. Muskulatur braun pigmentiert. An den Herzkäppen und den Sehnenfäden sklerotische alte Verdickungen, Kranz-

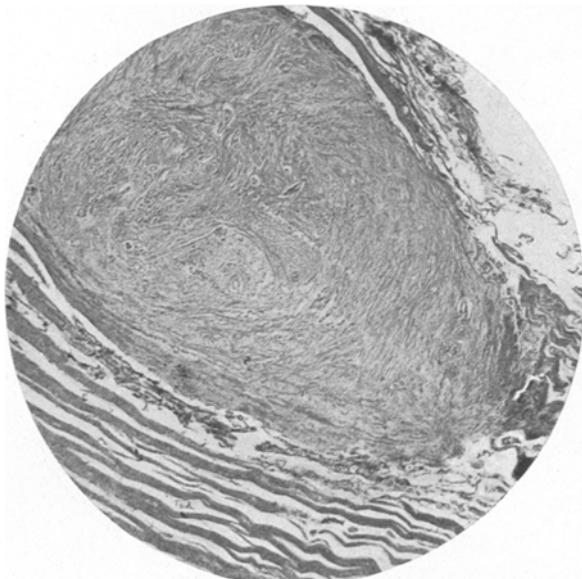


Abb. 12. Fall 2. Kleines Neurofibrom des invaginierten Jejunumstückes, zwischen den Muskellagen der Muskelschichten gelegen. van Gieson. Mikrosummar 42 mm. Brillenglaskondensor. Grünfilter. Vergrößerung 12 : 1.

arterien zartwandig. Foramen ovale offen. In der Intima der Aorta vereinzelte lipoidsklerotische Flecken.

*Lungen* überall lufthaltig, Pleurahöhlen frei. Die Lungen zeigen mäßigen Blutgehalt, die Schleimhäute der Bronchien, der Trachea, des Larynx und Pharynx sind blaß. Auch die übrigen Halsorgane sind unverändert.

**3. Bauchorgane:** In der unteren Hälfte der Bauchhöhle sind die Darmschlingen gerötet, mit Fibrin und Eiter bedeckt. Im Becken und entlang dem Colon sigmoideum 200 ccm flüssiger Eiter angesammelt.

*Magenschleimhaut* ist durch kadaveröse Erweichung besonders im Fundus abgelöst. Magenwand frei von Geschwüren.

Anders der Darm. Hier finden sich im ganzen Jejunum und Ileum verteilt zahlreiche Knoten, von denen die größten haselnußgroß, einer sogar walnußgroß ist. Die kleinsten dieser Knoten sitzen subserös, oder doch so nahe der Serosa in der Muskelschicht, daß sie nur nach außen hin vorspringen (siehe Abb. 14).

Die größeren wölben sich sowohl nach außen wie nach innen hin halbkugelig vor (siehe Abb. 15), stets jedoch etwas stärker nach der Serosa zu entwickelt. Sie liegen meist dem Gekröse gegenüber, wenige von ihnen auch am Gekröseansatze. Die Geschwülste sind rundlich, knollig, derb, nirgends ulceriert, auf der Schnittfläche grauweiß, faserig gebaut, stets scharf begrenzt. Der größte, walnußgroße Knoten springt polypenartig ins Lumen vor und hat in der Darmwand eine sanduhrförmige Einschnürung. An der Resektionsstelle findet sich eine frische fest-schließende Darmnaht zwischen Jejunum und Ileum.

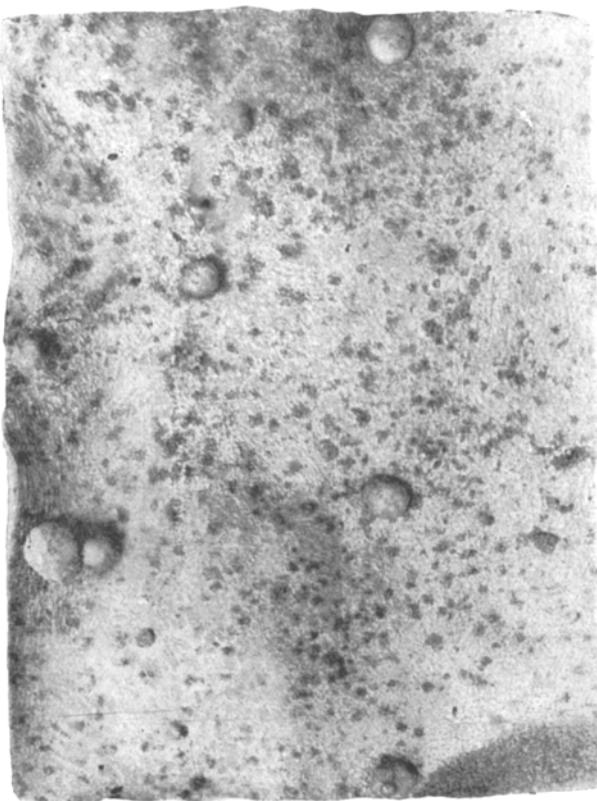


Abb. 13. Fall 2. Neurofibromatose und Pigmentnaevi der Bauchhaut. In den natürlichen Farben konserviert. Verkleinerung 10 : 9,1.

#### Übrige Organe o. B.

*Gehirn, Rückenmark o. B.* Der *Nervus cutaneus brachii medialis* der rechten Seite zeigt eine tumorförmige spindelige Anschwellung von  $1/2$  cm Länge. Alle anderen peripherischen Nerven sind unverändert.

Die mikroskopische Untersuchung der Haut- und Dünndarmknoten ergab übereinstimmende Bilder, sie entsprachen genau den Neubildungen des Resektionspräparats. Auch hier tritt die scharfe Begrenzung, bei den Darmknoten die Lage zwischen den beiden Schichten der Muskkellage, hervor. Sie sind reich an Nervenfasern, die — in Haut und Darm — die gleiche gute Darstellbarkeit durch die

Bielschowskysche Imprägnation mit Silber besaßen (Originalméthode). Man vergleiche die im ersten Falle gegebene Beschreibung.

Wie aus dieser Schilderung hervorgeht, gehören unsere beiden Fälle unter der vorgeschlagenen Gruppeneinteilung dem ersten Typus an, d. h. die Neurofibromatose des Magendarmkanals ist bei ihnen Teilerscheinung einer allgemeinen Neuroblastomatose, die außer ihrem Lieblingssitz, der Haut, auch peripherische Extremitätennerven, Knochenperiost und



Abb. 14. Fall 2. Intramuskuläres Neurofibrom der Ileumwand, von der Serosa aus gesehen. Fibrös-eitrige Peritonitis. In den natürlichen Farben konserviert. Natürliche Größe.

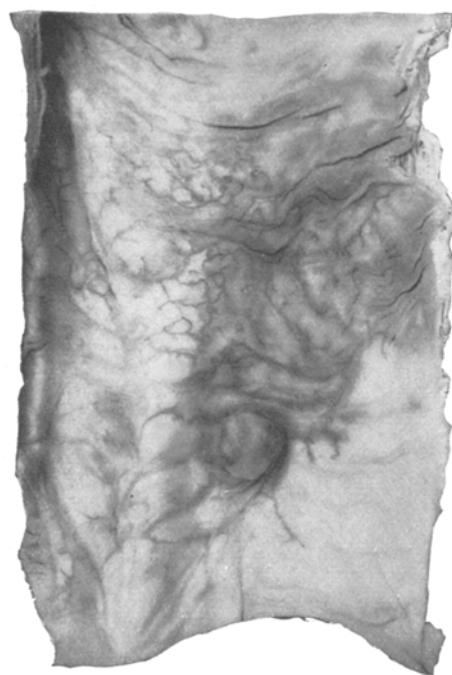


Abb. 15. Fall 2. Intramuskuläres Neurofibrom der Ileumwand, von der Schleimhaut aus gesehen, polypenartig ins Lumen vorspringend. In den natürlichen Farben konserviert. Vergrößerung 10 : 9.

Gehirn befallen hat. Diese letzteren Lokalisationen sind recht bemerkenswert. Die Periostknoten deshalb, weil wir bei Recklinghausenscher Krankheit nicht selten Knochenveränderungen finden, nach *Gould* eine Osteomalazie des Skeletts, mit osteoporotischen Veränderungen, bei deren Entstehung sehr wohl Störungen der trophischen Nerven des Knochensystems eine Rolle spielen könnten. Das Gehirngewächs ist deswegen besonders beachtenswert, weil die Beteiligung des Zentralnervensystems an der Neurofibromatose zwar wiederholt beschrieben worden ist, aber gewöhnlich im Vorhandensein von Gliomen oder tuberöser

Hirnsklerose zum Ausdruck kam. Hier handelt es sich jedoch um ein wirkliches Neurofibrom der Großhirnhälfte, d. h. um ein Gewächs, das in seinem Bau genau mit den übrigen übereinstimmt. Nimmt man an, daß die Neurofibromatose der blastomatöse Ausdruck einer Entwicklungsstörung des Nervensystems ist, so ist es durchaus erklärlich, daß diese blastomatösen Bildungen im Gehirn verschiedenartige Gebilde, glioblastisches oder neuroblastisches Gewebe enthalten können, ebenso wie in den peripherischen Gewächsen ebenfalls außer den neurinomatösen Bestandteilen Gliagewebe und Ganglienzellen vorkommen können.

Der große, mit einem Haarkranze versehene naeviforme Knoten der Oberschenkelhaut ist ein weiterer Beweis für die Mißbildungsnatur der v. Recklinghausenschen Krankheit und reiht sich den auch sonst bei ihr beschriebenen Naevusformen an, nur daß er insofern besonders geartet ist, als er zum größten Teil aus neurinomatösem Gewebe besteht.

Die Hauptbedeutung bieten die Magendarmgewächse unserer beiden Fälle. Wenn auch die des ersten Falles keine klinischen Erscheinungen gemacht hatten, soweit bei dem benommenen Zustande des Kranken sichere Angaben zu erhalten waren, so durchbricht doch der zweite Fall die Regel, daß die Magendarmneurofibrome der beiden ersten von uns aufgestellten Gruppen ohne örtliche Anzeichen zu verlaufen pflegen.

Diese Ausnahme ist durch das ungewöhnliche Ereignis der Invagination bedingt. Durch sie standen die Neurofibrome des Darmes nicht nur im Vordergrunde des Krankheitsbildes, sondern führten sogar den Tod der Kranken herbei. Die Ausziehung des Darms durch ein Neurofibrom und Invagination durch ein solches steht wohl in der Kasuistik der Neurofibromatose und der Darminvagination bisher ohne Gegenstück da.

Daß ein Darmneurofibrom zum „führenden“ Gewächs einer Invagination werden kann, ist wohl deswegen so selten, weil diese Neubildungen nach dem Ergebnis aller, auch unserer eigenen Untersuchungen, sich sonst stets im Plexus myentericus, also nahe der Serosa entwickeln und gewöhnlich bei weiterem Wachstum nach der Darmaußenfläche hin vordringen. In unserem Falle dagegen bestand ein nach zwei entgegengesetzten Richtungen gerichtetes doppeltes Wachstum, nach der Serosa und nach der Mucosa hin. Es kommt bei dem größten der Darmwandknoten deutlich in der Sanduhrform des Gewächses zum Ausdruck, das sich aus einem subserösen und einem gleich großen submukösen Halbknoten zusammensetzte, einer Form, die bei Magen- und Darmmyomen ebenfalls gelegentlich beobachtet wird. Es könnte sein, daß solche sanduhrförmigen Neurofibrome sich nicht vom Plexus myentericus, sondern vom Plexus submucosus aus entwickeln.

#### Literaturverzeichnis.

*Anschütz, W. und G.E. Konjetzny, Die Geschwülste des Magens. I. Teil. Dtsch. Chir. Lieferung 46, 1. Hälfte, 1. Teil. Stuttgart 1921. — Adrian, C., Über*

Neurofibromatose und ihre Komplikationen. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. **31**, 1. 1901. — *Adrian, C.*, Die multiple Neurofibromatose. Zentralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **6**. 1903. — *Askanazy, Max.*, Über multiple Neurofibrome in der Wand des Magendarmkanals. Arbeiten a. d. Pathol.-anat. Institut zu Tübingen **2**, 452. 1894—1899. — *Askanazy, Max.*, Über schwer erkennbare Neurofibromatosen. Ebenda **9**, 147. 1922. — *Baltisburger*, siehe *Heusch*. — *Branca*, Neurofibromatose intestinale. Gazette hebdomad. de méd. **105**, 1250. 1896. — *Gebhardt*, zitiert bei *Askanazy*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **21**, 268. 1878. — *Hartmann*, Fibrosarcome pédiculé de l'intestin chez une femme atteinte de neurofibromatose généralisée. Bull. et mém. de la soc. de chir. de Paris **37**, 2, S. 41. 1911. — *Heusch, K.*, Über die Beziehungen des Sympathicus zur Neurofibromatose und dem partiellen Riesenwuchs. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **255**, 71. 1925. — *Kohtz*, Inaug.-Diss. Königsberg 1893; zitiert bei *Askanazy*. — *Leriche, R.*, Über einen durch Neurofibromatose bedingten Fall von Pylorusstenose. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **111**, 314. 1911. — *Lotz, Auguste*, Der partielle Riesenwuchs mit besonderer Berücksichtigung des sogenannten sekundären; eine pathologisch-anatomische Untersuchung. Inaug.-Diss. med. Berlin 1914. — *Marie, P. et Couvelaire*, Neurofibromatose généralisée. Nouvelle iconographie de la Salpétrière **13**, 26. 1910. — *Modrzejewski*, Multiple angeborene Fibromata mollusca (sog. Neurofibrome v. Recklinghausen). Berl. klin. Wochenschr. 1882, S. 627. — *Oberndorfer, S.*, Ganglioneuromatose und Riesenwuchs der Appendix. Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges. **18**, 148. 1921. — *Pick, Ludwig*, Über Neurofibromatose und partiellen Riesenwuchs, insbesondere über die sektorenförmige Kombination von wahrem partiellen Riesenwuchs des Darmes mit mesenterialer Neurofibromatose. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **71**, 560. 1923. — *v. Recklinghausen*, Über die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehungen zu den multiplen Neuromen. Berlin: Aug. Hirschwald 1882. — *Riesenfeld*, zitiert bei *v. Recklinghausen*. — *Sanqualli*, zitiert bei *Askanazy*. Storia dei tumori. 1860. — *Schmincke*, Diffuse Neurinombildung in der Appendix. Verhandl. d. 1. Tagung d. südwestd. Pathologen, Mannheim 1922; ref. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **33**, 17. 1922. — *Schultz, A.*, Ganglioneuromatose des Wurmfortsatzes. Verhandl. d. nordostd. Vereinig. d. dtsch. pathol. Ges., Berlin 1922. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **33**, 172. 1922. — *Shouldice, E.*, The Canadian medic. assoc. journ. 1925. — *Siemens*, zitiert bei *v. Recklinghausen*. — *Tauber, Robert*, Kombination eines Morbus Recklinghausen mit multiplen äußeren Dünndarmtumoren. Wien. klin. Wochenschr. **44**, 780. 1923. — *Verocay, José*, Zur Kenntnis der Neurofibrome. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **48**, 1. 1910. — *Westfalen*, zitiert bei *Askanazy*. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **114**, 29. 1888. — *Winestine, Fredericia*, The relation of von Recklinghausens disease (multiple neurofibromatosis) to giant growth and blastomatosis. Journ. of cancer research **8**, 3. 409. — *Wegner*, zitiert bei *v. Recklinghausen*. — *Ziegler*, zitiert bei *v. Recklinghausen*.