

(Aus der Krüppelheilanstalt Annastift, Hannover-Kleefeld
[Leitender Arzt: Prof. Dr. B. *Valentin*.])

Nerven-, Haut- und Knochenveränderungen bei der Neurofibromatosis Recklinghausen und ihre entstehungsgeschichtlichen Zusammenhänge.

Von
Dr. A. Stalmann.

Mit 11 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 19. Dezember 1932.)

Seit den umfassenden Arbeiten von *Adrian* aus den Jahren 1901 und 1903 haben die Anschauungen über die *Recklinghausensche* Neurofibromatose in Beziehung auf Entstehung, Ursache und Erbllichkeit starke Wandlungen durchgemacht, ohne daß sich auch nur auf einem dieser Gebiete eine einheitliche Auffassung hat durchsetzen können. In der vorliegenden Arbeit soll uns nun im wesentlichen die Entstehungsweise beschäftigen. Die Ursache wird z. B. von *Aschoff* kurz als unbekannt bezeichnet. *Kaufmann* hat sich demgegenüber dahin ausgesprochen, daß es sich um eine abnorme Keimblattanlage, also um Mißbildung im erweiterten Sinne, handelt. Diese Anschauung wird von der Mehrzahl der Forscher heute geteilt.

Bei den geradezu regellosen und oft widersprechenden Erscheinungsformen der Neurofibromatose ist mehrfach der Versuch gemacht worden eine einheitliche Erklärung zu geben, so sprechen *Hallopeau* und *Jean-selme* von „manifestations d'une disposition tératologique générale“, welche alle Organsysteme, besonders aber das Skelet und die psychischen Zentren befallen kann. Den Knochenveränderungen hat man erst in neuerer Zeit größere Aufmerksamkeit geschenkt (*Brooks* und *Lehmann*, *Frangenheim*, *Michaelis*, *Stahnke*, *Fliegel*, *Gorlitzer* u. a. m.), ihre große Bedeutung im gesamten Krankheitsgeschehen der Neurofibromatose ist jedoch erst jetzt von *Valentin* hervorgehoben worden.

35 Fälle sind von uns klinisch untersucht, behandelt und zum Teil mehrere Jahre in der Weiterentwicklung verfolgt worden. Soweit als möglich wurden Probeentnahmen von Hautstückchen gemacht, welche einmal nur Pigmentflecke, das andere Mal solche in Gemeinschaft von Geschwulstbildungen aufwiesen, ferner konnten Geschwülste der Nervenstämmen, sowie Knochen- und Callusteile entfernt und der histologischen

Untersuchung zugeführt werden. In einem Falle war auch durch den Tod des Kranken die Betrachtung der inneren Organe möglich¹.

Die vorliegende Arbeit soll in Abschnitte gegliedert werden, welche uns durch die verschiedenen Begleiterscheinungen der Neurofibromatose gleichsam vorgezeichnet werden, das sind: *Nervenveränderungen*, *Pigmentanomalien* und *Gewächse der Haut* einschließlich der Narbenkeloide und elephantiastischen Gebilde, ferner *Knochenveränderungen*, *Abweichungen des Intellekts* und der *Psyche*, sowie schließlich *Störungen von seiten innersekretorischer Organe*. Zu allen diesen Erscheinungen soll auch kritisch unter Berücksichtigung der bisherigen Auffassungen und unter Vergleich mit Fällen, welche aus dem Schrifttum bekannt sind, Stellung genommen werden.

Über die Frage der *Erblichkeit* und *Konstitution* wird von *H. Blotvogel* demnächst an Hand von zahlreichen Stammbäumen eine Arbeit aus unserer Klinik erscheinen, es mag hier schon darauf hingewiesen werden.

Die uns durch *v. Recklinghausen* gegebene Schilderung des Wesens der Neurofibromatose als einer Bindegewebswucherung am Nervenbaum, wobei das Bindegewebe zuerst erkrankt sein soll, ist durch die Untersuchungen von *Verocay* und *M. Bielschowsky* überholt worden. Durch diese Autoren sind wir zu der heute wohl allgemein anerkannten Auffassung gelangt, daß die erste Gewächsbildung bei der Neurofibromatose von der *Schwannschen Scheide*, also von neurogenem und letzten Endes von ektodermalem Gewebe ausgeht. Die bindegewebigen Veränderungen sind demnach als die sekundären und schließlich als an die Veränderungen der Nerven gebunden anzusehen. Auch die Auffassung, daß es sich bei der Neurofibromatose um eine Erkrankung nur des peripheren Nervensystems handelt, wurde von *Bielschowsky* dadurch widerlegt, daß er Fälle mitteilen konnte, welche eine Geschwulstbildung gleicher Art auch am Zentralnervensystem aufwiesen, solche Fälle werden heute als zentrale Formen der Neurofibromatose bezeichnet. Auf diese Art der Neurofibromatose kann im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden es sei nur auf die außerordentlich lehrreiche Arbeit von *Gamper* hingewiesen in welcher die Ansichten *Bielschowskys* weitgehendst ihre Bestätigung finden. Auch die Arbeiten von *Henneberg* und *Koch*, sowie von *Struwe* und *Steuer* und schließlich von *Mosbacher* seien hier erwähnt.

Wenn wir nun als erste der Erscheinungen die *Veränderungen der peripheren Nerven* besprechen, so soll damit nicht gesagt sein daß diese auch in der Häufigkeit, mit der sie sich nachweisen lassen, obenan stehen, das sind vielmehr die eigenartigen Pigmentierungen. Der braune Fleck ist offenbar die erste und allerfeinste Reaktion der oft erst viel

¹ Herrn Prof. *Gruber*, Göttingen, Herrn Prof. *M. Bielschowsky*, Berlin, und Herrn Prof. *Stroebe*, Hannover, sei an dieser Stelle für die große Anteilnahme an allen auftauchenden Fragen unser Dank ausgesprochen.

später mikroskopisch sicher nachweisbaren Vorgänge in und an den Nerven, hier vor allem der Hautnerven. Die ersten Anfänge der Nervengeschwülste fanden wir in den tieferen Hautschichten unter den braunen Flecken, auf die wir weiter unten noch zurückkommen werden. Nur selten konnten wir noch die erste Geschwulstbildung der *Schwannschen* Scheide erkennen, meistens fanden sich die Endigungen der Hautnerven



Abb. 1. Im Schnitt quer und schräg getroffene, stark verdickte Hautnerven. (Fall 18.)

schon als stark verdickte, kolbig aufgetriebene zellreiche Stränge mit spindeligem Kernen (Fall 18, Abb. 1). Diese Geschwülste bieten häufig das Bild der Neurinome, und wegen der großen Verbreitung dieser Gewächsart spricht man von der Neurofibromatose ja auch heute vielfach als von einer Neurinomatose. Schon sehr frühzeitig sieht man im Verlaufe der — auf diese Weise veränderten Nerven eine Bindegewebsvermehrung auftreten, die offenbar nach Art einer „Induktion“ (*Gruber*) entsteht. Dieses Bindegewebe bildet an den größeren Nervenstämmen, so besonders am Nervus medianus und ulnaris in Oberarmmitte mit Vorliebe abgekapselte, meist taubeneigroße Geschwülste, welche den erwähnten Nerven tangential anhaften. Bei genauer Betrachtung kann man sehen, wie einzelne Nervenfasern über die Geschwulst hinwegziehen,

ohne scheinbar in dieselbe einzudringen. Klinisch findet man auch entsprechend der Unversehrtheit der Züge meist keine Ausfallserscheinungen im Versorgungsgebiet des Nerven. Mikroskopisch können bei dieser Geschwulstart Beziehungen zu Nerven, besonders aber doch das Eintreten einzelner Fasern und Reste von atrophischen, meist marklosen Faserzügen im Innern nachgewiesen werden. Solche Geschwülste fanden sich in unseren Fällen 1, 5 und 6. Die Abb. 2 zeigt ein solches Neurofibrom. Auf diese schon fast rein bindegewebigen Geschwülste werden wir weiter unten noch zurückkommen. Rückenmarksgewächse sind bei der Neurofibromatose häufig beobachtet worden. Diese sollen sich nicht selten aus sich heraus zurückbilden können und mit ihnen dann ebenfalls die begleitenden Lähmungserscheinungen. In unseren Fällen 5, 11 und 28 haben wir aus diesen Gründen an eine solche Geschwulst gedacht, zahlreiche Erscheinungen sprachen dafür, den Nachweis konnten wir jedoch nicht erbringen. Einen sehr lehrreichen Fall teilt aber *Nonne* mit, der hier vielleicht erwähnt werden darf. Es bestanden Erscheinungen, welche mit Sicherheit auf eine im Brustmark gelegene Geschwulst, welche Drucklähmungen auslöste, schließen ließen. Bei der von *Roedelius* ausgeführten Operation wurde ein etwa haselnußgroßes Neurinom der weichen Häute entfernt. Die Lähmungen verschwanden in kurzer Zeit völlig. Selbst wenn sich solche Rückenmarksgeschwülste von selbst zurückbilden können, wird die Indikation zum Eingreifen doch wohl immer gegeben sein, denn nach längerem Bestehen schwinden die Aussichten auf Erholung von den Folgen des Druckes natürlich immer mehr. An den am Oberarm gelegenen Nerven, wie Medianus und Ulnaris ist — durch die Möglichkeit des Ausweichens der Fasern vor der wachsenden Geschwulst — eine Lähmung nicht so wahrscheinlich wie in dem bald zu Beengung führenden Rückenmarkskanal. Tatsächlich sieht man bei der ersten Lokalisation auch viel seltener Lähmungserscheinungen auftreten.

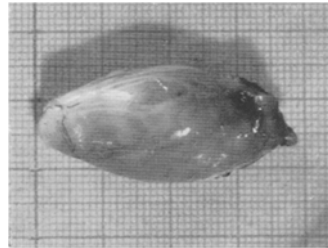


Abb. 2. Neurofibrom vom Oberarm.
(Fall 6.)

Eine weitere, eigentümliche Geschwulstform der Nerven bei der Neurofibromatose ist das Rankenneurom. Man sieht es sowohl in den tieferen Schichten der Haut, als auch im Bereich der kleinen Nervenstämmen und Hirnnerven. Im Fall 5 konnten wir es in seinen ersten Anfängen in der Haut, begleitet von einem braunen Fleck an der Oberfläche beobachten. In einem anderen Falle (35) wurde ein, wahrscheinlich vom Nervus accessorius ausgehendes, sehr weit verzweigtes Rankenneurom im oberen Halsdreieck entfernt (Abb. 3). Auch hier fand sich ein brauner Fleck an der Hautoberfläche in gleicher Ausdehnung wie

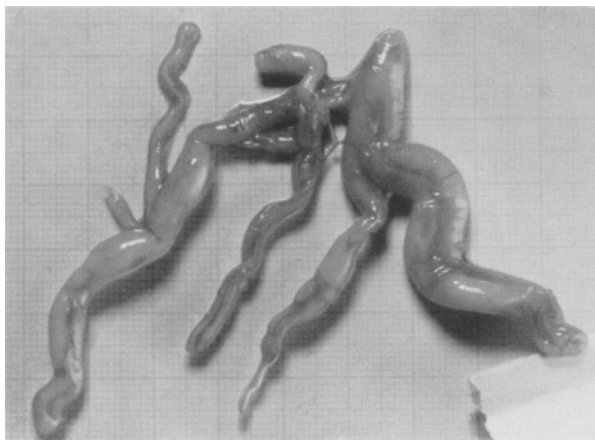


Abb. 3. Rankenneurom der Halsgegend. (Fall 35.)



Abb. 4. Mikrophotogramm des Rankenneuroms. Feinfaserige Fibrillen sind wie loses Frauenhaar angeordnet. (Fall 35.)

das darunterliegende wurmartige Gewächs. Histologisch zeigte diese Geschwulst einen ausgesprochen lockeren, feinfaserigen, an loses Frauen-

haar erinnernden Bau (Abb. 4). Ein drittes Rankenneurom fand sich in unserem Fall 13. Hier handelte es sich um ein Gewächs, welches vom Nervus oculomotorius ausgegangen war und die Orbita weitgehendst anfüllte. Ein schnell fortschreitendes Wachstum der Geschwulst mit Erblindung des betroffenen Auges machte eine Exenteration notwendig (*v. Hippel*). Dieser Fall ist bereits von *Kiel* veröffentlicht worden. Histologisch soll diese Geschwulst eine ausgesprochen konzentrische Anordnung in ihrem Aufbau nach Art einer Lamellierung gezeigt haben. Die Zellen waren angeblich von deutlich endothelialelem Charakter. *Kiel* schließt sich in seiner Betrachtung der Auffassung von *Herzheimer* und *Roth* an, die auch Endotheliome der Dura und Gliome des Zentralnervensystems neben Neurinomen und Fibromen der peripheren Nerven beobachtet haben. Die Neurofibromatose wird nach Ansicht dieser beiden Forscher ganz allgemein als eine Minderwertigkeit des Nervensystems aufgefaßt, die Gewächse sollen Mißbildungen im erweiterten Sinne darstellen, ähnlich den Hamartomen *E. Albrechts*. Es kann nach den bisherigen Erfahrungen nicht bestritten werden, daß die bei der Neurofibromatose auf nervalem Wege entstehenden Geschwülste eine große Vielfältigkeit in ihrer Erscheinungsform zeigen können: So sind die Geschwülste bald neuromatös, bald fibromatös, sie können gelegentlich auch sarkomatös werden und stellen sich, wie wir noch sehen werden, oft als angiomatöse, sogar auch als lipomatöse Geschwülste dar. Gerade diese eigenartig vielseitige Entwicklungsmöglichkeit ist so bezeichnend für die Neurofibromatose, sie deutet nach unserer Ansicht darauf hin, daß über all diesen geschwulstbildenden Gewebsarten auslösend der krankhafte Zustand des Nervensystems steht.

Pigmentanomalien der Haut.

Als häufigste Begleiterscheinung der Neurofibromatose ist nach Auffassung der Mehrzahl aller Untersucher die Pigmentanomalie der Haut anzusehen. Wir sahen sie wie *Siemens* regelmäßig, also zu 100%. Man findet nun am häufigsten feinste punktförmige, ephelidenartige, runde Flecke (kleine *Recklinghausen*-Flecke genannt), oder daumenkuppen- bis dreimarkstückgroße, meist elipsoide Flecke mit glattem Rand von milch- kaffeebrauner Farbe (große *Recklinghausen*-Flecke). Von französischer Seite ist der Ausdruck „tâches du café au lait“ geprägt worden, womit die Farbe in der Tat wohl am besten getroffen ist. Eine in das Olivgrüne gehende Tönung ist nach *Légèze* zu beobachten. Sowohl diese eigenartige Farbe als auch den Übergang in Blau konnten wir nur in bestimmten Fällen feststellen, wir werden jedoch noch bei den Geschwulstbildungen der Haut darauf zurückkommen. Was die äußere Form der Flecke angeht (Abb. 5), so können wir die von *Siemens* erhobenen Befunde nur bestätigen. An einem großen Material stellte *Siemens* fest, daß elipsoide Flecken mit glattem Rand neurofibromatösen Ursprungs sein

sollen, daß dagegen unscharf begrenzte, mit einem mehr gezackten und unregelmäßigen Rand versehene nicht zur Neurofibromatose zu rechnen sind. Die letztere Art der Pigmentflecke würde den „*Naevi spili*“ entsprechen. Meistens finden sich *Naevi spili* aber nur in der Einzahl oder sind jedenfalls nur selten in der Mehrzahl anzutreffen. Bei großen *Recklinghausen*-Flecken von milchkaffeebrauner Farbe konnten wir uns gelegentlich allerdings auch von dem Vorhandensein unscharf begrenzter Ränder überzeugen, wie überhaupt bei diesen äußeren Merkmalen mit



Abb. 5. Pigmentflecke und Geschwülste der Haut bei Neurofibromatose. (Fall 29.)

geringen Verschiebungen der als Regel bezeichneten Gestalt gerechnet werden muß. Die sichere Unterscheidung der *Recklinghausen*-Flecke gegen andersartige Pigmentanomalien ist nach unserer Ansicht nur durch die histologische Untersuchung möglich. Für die Gegenüberstellung von *Naevus pigmentosus*- bzw. *verrucosus* oder *-spilus* und *Recklinghausen*-Fleck muß also die histologische Untersuchung bedeutungsvoll sein, ebenso wie uns durch sie eine Möglichkeit in die Hand gegeben ist, festzustellen, ob überhaupt Beziehungen zwischen den genannten Pigmentanomalien bestehen, besonders

wenn sie nebeneinander bei einem Neurofibromatosekranken einmal angetroffen werden. *Siemens* stellt noch solche Beziehungen als völlig unbewiesen hin. Die schon klinisch von den *Recklinghausen*-Flecken unterschiedlichen *Naevi pigmentosi* und *verrucosi* lassen histologisch *Naevuszellen* und die ihnen eigentümlichen mächtigen Anhäufungen von Pigment (*Zellnester*) leicht erkennen. Ein *Recklinghausen*-Fleck besitzt nun demgegenüber eine Pigmentierung, welche nach Art und Ausdehnung an die Veränderungen bei *Addison*-Haut erinnert, *Naevuszellen* und *Zellnester* fehlen aber ganz. Die Ausbreitung des Pigments liegt also innerhalb eines *Recklinghausen*-Flecks ziemlich gleichmäßig in der Basalschicht der Epithelzellen. Aus dem Vorhandensein von *Naevuszellen* wird man demnach zunächst immer nur auf einen echten *Naevus* schließen können. Durch die weiteren Beobachtungen in den

tieferen Schichten der *Recklinghausen*-Flecke kann man aber fernerhin schon mit ziemlicher Regelmäßigkeit jene kolbige Auftreibung der herantretenden Hautnerven und nicht selten auch schon eine Vermehrung des diese Nerven begleitenden Bindegewebes feststellen. Man findet weiterhin ein vermehrtes Auftreten von Chromatophoren, ganz besonders im Bereich der Blutgefäße, welche selbst einen Bindegewebsmantel tragen, ganz ähnlich dem der Nerven. Auch Talg- und Schweißdrüsen, sowie Haarbälge lassen eine meist bedeutende Hypertrophie erkennen. Alle diese Veränderungen fehlen dem Naevus so gut wie vollständig. Damit wäre schon ein Unterschied gegen den *Recklinghausen*-Fleck gefunden. Es konnten aber selbst bei einem Naevus verrucosus, der (in unserem Fall 10.) vereinzelt zwischen *Recklinghausen*-Flecken gefunden wurde, auch nur die typischen Veränderungen des Naevus mit seinen Zellnestern und mit Pigmentanhäufungen nachgewiesen werden, nicht aber jene erwähnten Nervenverdickungen und Bindegewebswucherungen, wie sie an echten *Recklinghausen*-Flecken festgestellt worden waren. Es können demnach kaum Beziehungen zwischen diesen beiden Hauterscheinungen bestehen, welche auf eine gemeinsame Entstehung schließen lassen. Schwieriger ist diese Frage bei den Naevi spili zu beantworten. Denn wenn schon einmal klinisch nur solche Unterschiede bestehen, daß man sich auf die Gestalt der Ränder und auf die Anzahl verlassen muß, während histologisch das wichtigste Unterscheidungsmerkmal, die Naevuszelle, nicht herangezogen werden kann, da ja der Naevus spilus solche nicht besitzt (*Pollio* und *Cohn*), so scheint hier mit Sicherheit eine Abgrenzung nicht möglich. Es sprechen aber so viele wichtige Nebenerscheinungen, wie die Unveränderlichkeit, das Angeborensein und die schon erwähnte beschränkte Anzahl der Naevi spili, durchaus für eine selbständige Art dieser Fleckbildung, daß bei mangelnder Neigung zu Ausdehnung oder Vermehrung an anderen Körperstellen und beim Fehlen der für den *Recklinghausen*-Fleck besonders charakteristischen Nervenveränderungen an der Entscheidung Naevus spilus festgehalten werden kann. *Recklinghausen*-Flecke sind nur selten angeboren und verändern sich später fast immer.

Das histologische Bild von Pigmentflecken ohne makroskopisch erkennbare Gewächsbildung ist in einzelnen Fällen unseres Materials wie folgt:

Fall 5. „Bild des Rankenneuroms in tiefen Schichten, Nervenstränge gewunden und von Bindegewebe umschlossen“ (*Stroebe*).

Fall 10. „Ähnlichkeiten mit Addison-Haut“. An einem Naevus pigmentosus desselben Falles, bei dem die Neurofibromatose nachgewiesen und der Naevus nur ein Nebenbefund war: „Papillen mit Zellnestern von epithelialeem Aussehen erkennbar, aber keine Beziehungen von Nerven zu diesem ‚Beet‘ nachzuweisen“ (*Stroebe*).

Fall 15. „Basalschicht der Epidermis stark pigmentiert, in der Lederhaut Gruppen großer verzweigter Melanophoren. Naevuszellen nicht zu sehen. Außerdem

erkennt man in der Lederhaut und gegen die Unterhaut zu strangförmige Züge von spindeligen bis runden Zellen, die sicher gewucherten jugendlichen Mesenchymzellen entsprechen (höchstwahrscheinlich beginnende Veränderungen einer Neurofibromatose an den feinsten Ästen der Hautnerven)“ (*Gruber*). In einem anderen Hautteil desselben Falles: „Reichlich Melanophoren in der Lederhaut, zum Teil ausgebildete spindelzellige Wucherungen, anscheinend entlang feinsten Hautnerven“ (*Gruber*).

Fall 19. Schnitt wiederum durch einen pigmentierten Fleck mitsamt Unterhautgewebe. „Epidermis schmal. Basalschicht ungewöhnlich stark pigmentiert. In der Umgebung der Gefäße der Lederhaut sehr reichlich Chromatophoren, an

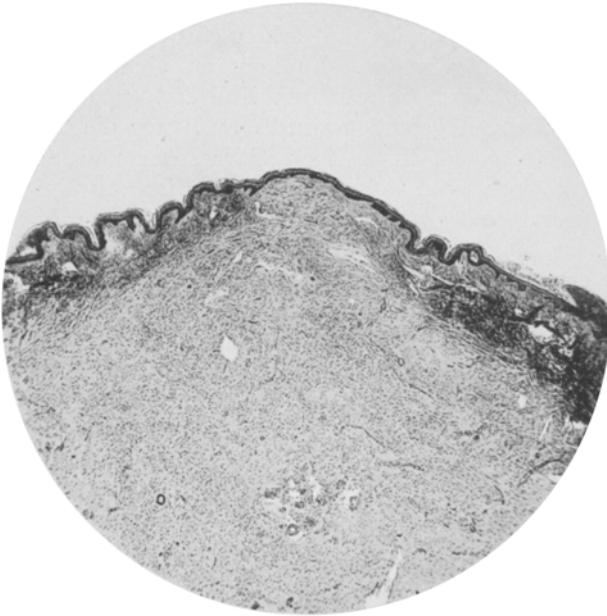


Abb. 6. Schnitt durch eine gerade an die Hautoberfläche gelangte Geschwulst der tieferen Schichten. (Fall 26.)

manchen Stellen, besonders in der Gegend von Schweiß- und Talgdrüsen, zellreiche neugebildete Anteile, die sich gegen die Umgebung allmählich verlieren. Bei Bindegewebsfärbung hier kollagene Fibrillen zart und dicht gebündelt nachweisbar (beginnende fibromatöse Wucherung im Bereich eines pigmentierten Flecks)“ (*Gruber-Putschar*).

Hautgewächse.

Eine die Hautoberfläche überragende Geschwulstbildung fand sich in etwas mehr als der Hälfte der Fälle. Es kann wohl kaum einem Zweifel unterliegen, daß diese „Fibromatose“ der Haut ihre Vorstufe in jener Bindegewebsvermehrung hat, welche wir in den tieferen Schichten der Haut im Verlaufe der Nerven und Gefäße bei den Kranken mit Neurofibromatose gefunden hatten. Bei der Durchsicht der Schnitte konnten wir zahlreiche Befunde erheben, welche Übergänge zwischen

beiden Bildungsstufen darstellten (Abb. 6). Eigenartig ist nun, und das steht im Einklang mit Beobachtungen *Adrians* u. a., daß zur Zeit des Durchtritts der Geschwulst an die Oberfläche eine zentrale Delle und eine auffallende Durchsichtigkeit der Haut an dieser Stelle zu beobachten ist. Weiterhin kann man zu dieser Zeit einen Wechsel des Farbtones der vorher meist durch einen braunen Fleck gekennzeichneten Hautstelle über Olivgrün (*Légène*) in Blau feststellen, später geht dann häufig jede Färbung verloren, und die Haut sieht wieder vollkommen normal aus. Wir sind der Überzeugung, daß die Durchsichtigkeit („Transparenz“) sowohl von einer Verdünnung der Haut herrührt, die wiederum mit der unter der Oberfläche hervorstwachsenden Geschwulst in Zusammenhang steht, als auch durch den Verlust an Pigment bedingt ist, welche der braune Fleck in dieser Zeit erfahren kann. Die blaue Farbe ist zweifellos dem Gefäßreichtum der Geschwulst zuzuschreiben, der in diesem Stadium des Wachstums so stark hervortreten kann, daß man geradezu an ein Angiom denken könnte. Die weitere Entwicklung dieser Geschwülste, die meist als Fibrome erkannt werden, geschieht in der Regel bis zu Kirschkerndgröße, sie kann aber darüber hinaus jede beliebige Größe erreichen und groteske Ausmaße annehmen. Auf Grund ihrer Schwere können diese meist sehr weichen Geschwülste nach unten umkippen und als Lappenelephantiasis weiterwachsen. Im Fall 19 konnten wir diesen Vorgang des „Umkippen“ an verschiedenen Stellen beobachten (Abb. 7).



Abb. 7. Lappenelephantiasis im Anfangsstadium. (Fall 19.)

Histologische Befunde von Tumoren.

Der histologische Befund eines solchen, das Hautniveau überragenden Fibroms bzw. Neurofibroms stellt sich an unserem Material wie folgt dar:

Fall 5. „Zellreiches Neurofibrom ohne sichtbare Zusammenhänge mit Nervenfasern, dagegen im Inneren atrophisch marklose Fasern erkennbar“ (*Stroebe*).

Fall 19. „Geschwulst besteht aus zellreichem, spindeligem Gewebe; zwischen den Zellen kollagene Bindegewebsfasern, Haarbälge und Talgdrüsen zum Teil

einbezogen (zellreiches Fribrom)“ (*Gruber*). Der gleiche Fall zeigt an einem anderen sehr großen Knoten: „Papillen fast verstrichen, zellreiche Geschwülste, die zum Teil stark cystisch erweitert, zum Teil chronisch entzündlich infiltriert sind: Neurofibrom“ (*Gruber*).

Fall 13. „Man sieht Fettgewebe, welches von kernreichen Bindegewebszügen durchzogen wird. Diese Bindegewebszüge sind stellenweise deutlich an Nerven angeschlossen und begleiten die Nerven mantelartig. Doch läßt sich diese Abhängigkeit nicht überall nachweisen. Auch kleine Gefäße, die in der Nähe von Nerven liegen, sind mit solchen kernreichen Bindegewebsmänteln umgeben“ (*Gruber*).

Narbenkeloid.

Eine keloidartige Hypertrophie der Narben ist bei der Neurofibromatose häufig beobachtet, schon bei *Adrian* findet man Mitteilungen hierüber. Im späteren Schrifttum wird wiederholt darauf hingewiesen. Auch wir konnten mehrfach eine auffallende Hypertrophie der Narbe bei der Neurofibromatose beobachten. Wenn es auch klinisch nicht zu dem typischen Bilde der breitgewucherten blauroten Narbe des vollentwickelten Keloids kommt, so ist doch die Hypertrophie ganz unverkennbar. In einem Falle (4) konnten wir die Bildung eines solchen Narbenkeloids in etwa 5 Wochen beobachten, wobei insofern noch eine Besonderheit von diesem Fall zu erwähnen ist, als sich von der Narbe aus ein Pigmentfleck in kaum 6 Wochen wiederbildete. Eine solche Pigmentbildung als Rezidiv im Bereich der Narbe hat schon *Herczel* beobachtet. Der histologische Befund dieser keloidartig veränderten Narben bei der Neurofibromatose ist wiederum charakteristisch. Wir wollen einen Fall anführen, der dieses zeigt.

Fall 18. „Die Hautnerven bieten das Bild einer ausgesprochenen Neurofibromatose. Das geschwulstbildende Material wird ausschließlich von Mesenchymteilen geliefert. Die ursprünglich vorhandenen Nervenfasern sind von ihnen zum größten Teil erdrückt worden. An einzelnen Nervenästchen sind die ursprünglichen Nervengrenzen der perineuralen Oberfläche gut zu erkennen. Es ist aber merkwürdig, daß diese verdickten Nervenbündel in einem diffus veränderten, kernreichen, subcutanen Bindegewebe eingebettet sind, das offenbar dem klinisch beobachteten Keloid entspricht“ (*Bielschowsky*).

Neben der erwähnten Lappenelephantiasis findet sich auch häufig die Elephantiasis, welche ganze Gliedabschnitte einnimmt. Die Haut ist bedeutend verdickt, sie fühlt sich teigig weich an und läßt bei der Betastung auch eine erhebliche Verdickung des Unterhautgewebes erkennen. Im Fall 22 fanden wir nur ganz vereinzelte kleine *Recklinghausen*-Flecke, die Pigmentierung schien jedenfalls in diesem Bereich geringer zu sein als am übrigen Körper, insbesondere als an dem anderen, nicht befallenen Bein. Das Skelet des Unterschenkels zeigte deutlich eine abnorme Steigerung des Längenwachstums; auf diese Begleiterscheinung gerade der elephantiasischen Gliedabschnitte bei der Neurofibromatose werden wir unten noch zurückkommen.

Der histologische Befund der Elephantiasis unseres *Falles 22* ist auch wieder typisch für Neurofibromatose:

„Das Gewebe besteht aus spindeligen, ovalen und polymorphen Zellen, zwischen welchen sich ziemlich zahlreiches feinfaseriges Zwischengewebe befindet. Bei Färbung nach *van Gieson* ist dieses mehr rötlichgelb, weniger leuchtend rot wie bei kollagenen Bindegewebsfasern dargestellt. Beziehungen zu Nerven lassen sich stellenweise insofern nachweisen, als kleine ungewöhnlich zellreiche Nervenästchen mit undeutlichen Nervenfasern in die Lappen und Knoten (im Fettgewebe gelagert) hineinziehen. An den Gefäßen, besonders an größeren Arterien und auch an Venen, ist gelegentlich Intimawucherung nachzuweisen. Eine solche Arterie ist z. B. von einem Mantel aus neurofibromatösem Gewebe umhüllt (Elephantiasis mollis glabra neuromatosa)“ (*Stroebe*).

Die Knochenveränderungen.

Die Knochenveränderungen bei der Neurofibromatose stellen ein besonders vielseitiges und lehrreiches Bild dar. Man kann sowohl Vorgänge sehen, welche unter Knochenumbau zu Kalkarmut und Erweichung führen, wie auch solche, die eine Kalkvermehrung und Knochenverdickung zeigen. Ferner sind angeborene Lücken- und Mißbildungen zu beobachten. Diese eigenartigen Befunde haben dazu geführt, daß in letzter Zeit das wissenschaftliche Interesse sich diesem Gebiet zugewendet hat, so daß zahlreiche Abhandlungen über die Skeletveränderungen bei Neurofibromatose erschienen sind. Bemerkenswert sind die Arbeiten von *Brooks* und *Lehmann*. Sie teilen die Knochenveränderungen in drei Gruppen ein:

1. Skoliotische Verbiegungen der Wirbelsäule.
2. Abnormitäten im Längen- und Dickenwachstum.
3. Unregelmäßigkeiten der äußeren Oberfläche der langen Röhrenknochen, einschließlich der Veränderungen, die im Röntgenbilde als subperiostale Knochencysten erscheinen.

Fliegel hat dann im einzelnen noch genannt: Lücken- und Spaltbildungen der langen Röhrenknochen, der Rippen und Wirbel, partielle Hypertrophien, Atrophien, Usuren (besonders am Schädel), Exostosenbildungen, partielle Wachstumssteigerungen (Riesenwuchs), Verkrümmungen der langen Röhrenknochen, der Wirbelsäule, strukturelle Veränderungen wie Verdichtungs- und Aufhellungsherde (*Ostitis fibrosa*).

Aus der großen Menge von Erscheinungen wird man jene zu einem einheitlichen Ganzen herausnehmen können, welche unter dem Bilde der Kalkarmut zu Verbiegungen geführt haben. In dieser Gruppe nehmen die Wirbelsäulenverkrümmungen entschieden den ersten Platz ein.

An unserem Material stellten wir in 15 Fällen eine Kyphoskoliose fest. Das entspricht einem Hundertsatz von 43. Dabei sind die leichteren Grade der sekundär durch Beinlängenunterschiede bedingten Verkrümmungen nicht mitgerechnet. Dieser Hundertsatz ist im Vergleich zu dem von *Adrian* erhobenen (7% an einem Material von 447 Fällen) ungewöhnlich hoch. Das mag zum Teil aus der Herkunft unseres Materials zu erklären sein, welches sich an einer orthopädischen Anstalt vorwiegend aus Knochenleiden zusammensetzt; auf jeden Fall bleibt aber

doch die große Zahl bemerkenswert. Es wird im übrigen von den meisten Verfassern, die sich mit der Neurofibromatose beschäftigt haben, auf das häufige Vorkommen der Wirbelsäulenverkrümmungen hingewiesen. Nur *Siemens* glaubt die Bedeutung dieser Beobachtung bei der Neurofibromatose in den Hintergrund schieben zu müssen, erkennt jedoch zugleich an, daß eine Neigung zu Skoliosenbildung zu beobachten ist.

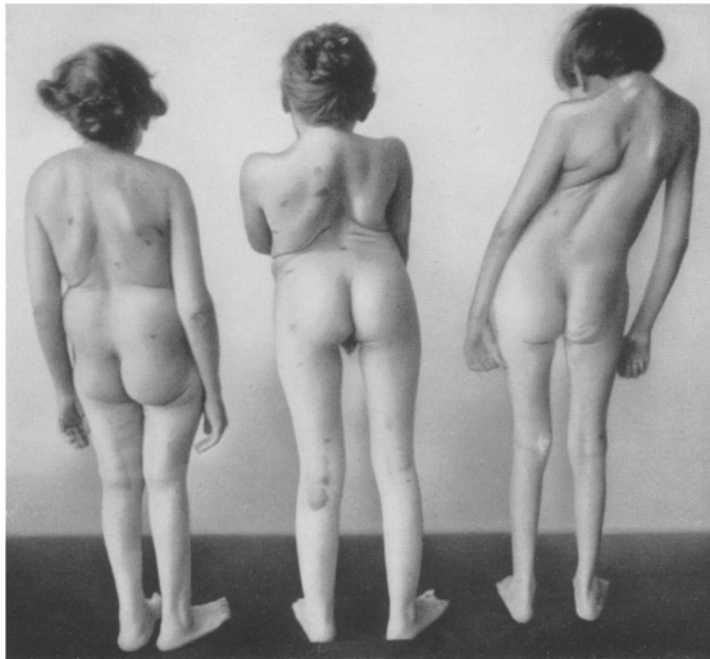


Abb. 8. Zwergwüchsige *Recklinghausen*-Kranke mit Kyphoskoliose. (Fall 4 links, Fall 5 Mitte und Fall 26 rechts.)

Wir stellten nun an unseren Fällen vorwiegend Mischtypen von Kyphoskoliosen fest, bei denen sowohl die skoliotische als auch die kyphotische Komponente überwiegen kann. Die meisten Fälle zeigten einen ungewöhnlichen Grad der Verkrümmung, es fällt die sehr hochsitzende Kyphose auf, sowie gleichzeitig ein Zwergwuchs, der ja für die Neurofibromatose geradezu typisch werden kann. Die Bilder einiger dieser Kranken sollen hier zum Vergleich nebeneinander gezeigt werden (Abb. 8).

Die Verkrümmungen erwecken den Eindruck, als ob die Wirbelsäule jeder Festigkeit und auch jeder Ausgleichsmöglichkeit, wie man sie sonst in Form der Gegenkrümmungen beobachten kann, entbehrte. Ausgesprochene Muskelschwäche in Verbindung mit Neurofibromatose ist schon von *Lorenz* erwähnt worden. Diese Muskelschwäche allein für das Auftreten der Verkrümmungen geltend zu machen, wäre wohl

nicht angängig, man könnte in diesem Falle kaum andere Typen als diejenigen der schlaffen Haltung erwarten, und das trifft bei der Neurofibromatose durchaus nicht zu.

Die eigentliche Ursache der Wirbelsäulenverkrümmungen ist wohl in der abnormen Weichheit des Knochengewebes zu suchen, von der ja *Adrian* schon schreibt, daß der Knochen so weitgehend an Festigkeit verlieren könne, daß er sich mit dem Messer schneiden läßt. Von *Hoissnard* ist dieser Zustand sehr treffend als „Cachexie osseuse“ bezeichnet worden. Das einzige für die Neurofibromatose charakteristische Zustandsbild des Knochengewebes ist das der Kalkarmut, welche besonders in den stärker belasteten Skeletteilen als Verbiegung in Erscheinung tritt. Man ist deswegen zu dem Vergleich mit der Osteomalacie und Rachitis gekommen. In der Tat kann man auch gelegentlich das Vorliegen einer typischen Osteomalacie feststellen. So sahen wir im Fall 4 eine solche mit starkem Oberschenkel- und Beckenverbiegungen und den für den überstürzten Umbau typischen *Looserschen* Aufhellungszonen. Im allgemeinen nimmt aber die Kalkarmut des Skelets bei der Neurofibromatose nicht solche Grade an. Man sieht neben den Verkrümmungen der Wirbelsäule hin und wieder eine Coxa vara auftreten, an unserem Material 3mal, vereinzelt auch Oberschenkelverbiegungen (2mal). Auch Veränderungen, welche nach Art und Ausdehnung durchaus an rachitische erinnerten, konnten wir beobachten, so Brustkorbverunstaltungen mit muldenförmigen Dellen an den Rippenbögen. Nach den Auswirkungen dieses Kalkverlustes am Skelet kann man die neurofibromatösen Knochenveränderungen manchmal nur schwer von denjenigen Zuständen unterscheiden, die wir bei einer ausgeheilten Rachitis zu sehen gewohnt sind. Manche Formen der Neurofibromatose lassen sich in bezug auf die Knochenveränderungen durchaus im Sinne der von *Christeller* beschriebenen achalikotisch-malacischen Knochensystemerkrankungen, wie Rachitis, Spätrachitis und Osteomalacie nennen. Für die Neurofibromatose bestehen aber dadurch verwickeltere Verhältnisse, als man bei ihr gleichsam das Gegenstück dazu, nämlich eine stark vermehrte Kalkablagerung im Knochen und eigenartige Übergänge beider an ein und demselben Kranken beobachten kann.

Eine besondere Stellung nimmt jene Knochenveränderung ein, die von mehreren Untersuchern als Ostitis fibrosa aufgefaßt und von *Brooks* und *Lehmann* mit der Bezeichnung „subperiostale Knochenzyste“ beschrieben wird. Diese lokale Strukturveränderung findet man bei der Neurofibromatose so häufig, daß man ihr schon aus diesem Grunde größte Aufmerksamkeit entgegenbringen muß. Die Bezeichnung Ostitis fibrosa scheint zunächst sehr willkommen. Wenn man aber die bei der Neurofibromatose vorkommenden cystischen Veränderungen mit dem Begriff Ostitis fibrosa (v. *Recklinghausen*, *Schmorl*) vergleicht, so tauchen doch Zweifel auf. Wir sahen in einem Falle cystische Aufhellungsherde eines

umschriebenen Bezirkes mit wiederholt auftretenden Spontanbrüchen am Oberschenkel (Fall 3). In einem weiteren Fall (2) soll am unteren Oberschenkel anderweitig eine Ostitis fibrosa nachgewiesen und durch Operation geheilt worden sein. Dieser Fall zeigte die Aufhellungsherde nur am Oberschenkel, und zwar in einem stark verkrümmten Teil kurz unterhalb des Trochanter, also in einem Abschnitt, in dem man auch bei Osteomalacie (Fall 4) die stärkste Verbiegung sehen kann. In beiden Fällen ließ sich im übrigen außerdem eine Coxa vara nachweisen. Wenn wir den Gedankengängen *Loosers* folgen, welcher in der Ostitis fibrosa lediglich eine bei Systemerkrankung am biegsamen Knochen auftretende Traumafolge mit Cystenbildung ausschließlich nach Blutung sieht, so würde man für unsere Fälle diese Entstehungsweise fast unbedenklich anerkennen. Nach *Schmorl* muß man aber für die Ostitis fibrosa trotz häufiger Vergesellschaftung mit Rachitis und Osteomalacie eine Sonderstellung annehmen, wobei das gleichzeitige Vorkommen von Epithelkörperchenneubildungen nicht ohne Bedeutung sein soll. Im Schrifttum findet man Angaben betreffend das Vorkommen von „Ostitis fibrosa“ bei der Neurofibromatose schon bei *Adrian*. *Fliegel* hat ihr ganz besondere Beachtung geschenkt und die Zugehörigkeit zu dem Bilde der Neurofibromatose anerkannt. Mitteilungen von anderer Seite beschränken sich leider zumeist auf das Röntgenbild. Operationsberichte und histologische Befunde liegen so gut wie gar nicht vor. Ein Fall von *Denks* zeigt sehr eindrucksvoll die Ansammlung von bräunlich verfärbtem Blut in einer spontan aufgetretenen subperiostalen bzw. subcorticalen Cyste, welches durch Punktion entnommen werden konnte. Das Röntgenbild dieses Falles ähnelt sehr denen unserer Fälle.

Nach allem würden wir die Frage, ob die Ostitis fibrosa, die bei der Neurofibromatose häufig angetroffen werden kann, mit der bekannten Form der Ostitis fibrosa localisata völlig gleichzusetzen ist, oder ob nicht durch die gelegentlich zu beobachtende ziemlich große Verbreitung am Skelet ein Übergang zu der generalisierten Ostitis fibrosa geschaffen ist, offenlassen. Die zahlreichen übrigen Erscheinungen eines gestörten Kalkstoffwechsels bei der Neurofibromatose lassen jedenfalls mit einer großen Berechtigung an eine Beteiligung der Epithelkörperchen denken, zumal die Bedeutung dieser innersekretorischen Drüse für die generalisierte Ostitis fibrosa immer wieder betont worden ist (*Schmorl*).

Pseudarthrosen im Kindesalter

(sog. angeborene Pseudarthrosen).

Eine der schwerwiegendsten Folgen des gestörten Kalkstoffwechsels der *Recklinghausen*-Kranken ist die im frühen Kindesalter zu beobachtende Pseudarthrose. Wir finden sie als eine Art verzögerter Knochenheilung schon von *Ottolia* erwähnt. In neuerer Zeit hat *Jüngling* eine

Reihe von Fällen beschrieben, die er als „kongenitale Pseudarthrose“ bezeichnet, obgleich sie streng genommen nicht angeboren sind, sondern erst nach der Geburt im Bereich einer allerdings schon vorhandenen Verkrümmung zur Entwicklung kommen. Sämtlichen Fällen von *Jüngling* fehlte, wie von ihm selbst besonders hervorgehoben wird, die disponierende Allgemeinerkrankung. *Jüngling* betont, daß eine solche mit Ausnahme von Rachitis im floriden Stadium nicht bekannt sei. Unsere Fälle waren sämtlich mit Neurofibromatose vergesellschaftet. Regelmäßig ließ sich vorgeschichtlich feststellen, daß bei der Geburt schon eine Verkrümmung des Unterschenkels, an welchem später die Pseudarthrose auftrat, vorhanden war. Im Fall 28 konnte schon frühzeitig durch eine Röntgenaufnahme (Abb. 9) der Verschuß der Markhöhle nachgewiesen werden, so daß an dieser Stelle eine Eburnisierung des Knochens vorzuliegen schien. Diese Art von Dysplasie des Knochens, die sicher als eine angeborene Störung aufzufassen ist, hatte *Jüngling* veranlaßt, auch bei solchen, nicht einwandfrei angeborenen Pseudarthrosen, von „kongenitalen“ zu sprechen. Für unsere Fälle würde diese Bezeichnung in gleicher Weise anwendbar sein.



Abb. 9. Links: Angeborene Verkrümmung und Dysplasie des rechten Unterschenkels; rechts: Defektpseudarthrose am Krümmungsscheitel nach Osteotomie. (Fall 28.)

Der Pseudarthrose selber ging in unseren Fällen folgendes Ereignis voraus: Fraktur mit Infektion der Wunde (22), Fraktur durch auffallend geringes Trauma (4), Osteotomie (7), Osteoklasie (14), Osteotomie (2), Osteotomie (28) (diese sämtlich zu dem Zwecke der Stellungskorrektur ausgeführt). In allen Fällen trat eine Konsolidation nicht ein, mit Ausnahme des Falles 22, der uns nach mehr als 20jährigem Bestehen der Pseudarthrose im Alter von 22 Jahren mit einer knöchernen Heilung überraschte. Für das Alter jenseits der Geschlechtsreife scheinen also andere Bedingungen zu bestehen als für das Kindesalter. Nach dem Eingriff am Knochen bzw. nach dem Trauma sah man nämlich eine ganz auffallende Kalkarmut der Knochenenden mit Zuspitzung, in vorgeschrittenen Stadien der Pseudarthrose sogar schwere Lückenbildungen auftreten. Jeder neue Eingriff, wie z. B. Spanimplantation, Anfrischung

der Knochenenden, Einspießung oder Drahtnaht, hatte eine Zunahme der Knochenatrophie und weitere Zuspitzung der Enden mit Vergrößerung der Lücke zur Folge. Die Fibula war in einigen Fällen so schwer betroffen, daß man an das Vorliegen eines völligen Fehlens glauben konnte. In einem von *Adrian* mitgeteilten Falle scheint die Annahme eines angeborenen Fibulamangels auf diese Weise entstanden zu sein. Es war im Falle (6) *Adrian* wegen angeborener Verkrümmung des Unterschenkels ein Eingriff am Knochen gemacht worden (genaue Angaben fehlen leider), später trat bei gleichzeitigem Bestehen von Neurofibromatose ebenfalls Pseudoarthrose und Defektbildung auf. Auffallend war nun noch weiter, daß den Eingriffen oder auch den Brüchen mehrfach Schübe von Erscheinungen neuer Hautveränderungen folgten. So entwickelte sich auch das oben bereits erwähnte Neuriom des Nervus medianus in unserem Fall 6, wie das auch von anderen Anzeichen der Neurofibromatose bekannt ist, nach einem Eingriff in sehr kurzer Zeit.

Eine weitere auffallende Erscheinung an dem Gliede, an welchem sich die Pseudoarthrose abspielt, ist die Schlaffheit der Haut, des Unterhautgewebes und der Muskulatur. Im Verein mit der schweren Dystrophie des Knochens könnte man wohl von einer Dystrophie des ganzen Unterschenkels sprechen. Wir wurden hierdurch auf das Atrophie-syndrom *Sudeks* bei starken pathischen Reizen nach trophischen Störungen des Gliedes hingewiesen. Unseren Fällen fehlte jedoch die in den *Sudekschen* Fällen schon an der Hautoberfläche nachweisbare Kreislaufstörung (*Rieder*), die mit Glanzhaut einhergeht. Man wird in unseren mehr schleichend und chronisch verlaufenden Fällen aber auch ohne alle die klassischen Erscheinungen *Sudeks* auskommen. *Pette* hat mit Bezug auf die *Sudeksche* Knochenatrophie die Bedeutung des vegetativen Systems hervorgehoben und in diesem System wesentliche Einflüsse für das Auftreten von trophischen Störungen vermutet. Auch wir würden für unsere Fälle stärkster Knochendystrophie eine vegetative Beeinflussung am wahrscheinlichsten halten. Der in unserem Fall 28 histologisch untersuchte Callus an der Pseudoarthrose erwies sich nicht nur als völlig kalklos, sondern entbehrte auch jeder Riesenzellbildung und Capillarsprossung, ganz entsprechend den Angaben, die *Schilling* von den Pseudoarthrosen gemacht hat. Er führt die Entstehung der Pseudoarthrose auf eine Dysfunktion der Capillaren, insbesondere des Markcapillarsystems zurück.

Wenn wir nun feststellen, daß alle unsere Fälle von Pseudoarthrose im Kindesalter nichts mit Rachitis zu tun hatten (es bestanden keinerlei rachitische Symptome, immer war der Prozeß einseitig), daß ferner noch andere Erscheinungen der Neurofibromatose so auffallend neben den Vorgängen am Knochen zu beobachten waren, so wird man den Einfluß der Neurofibromatose auf den dystrophischen Knochenprozeß nicht ablehnen können. Wir möchten vielmehr in der Neurofibromatose

eine Allgemeinerkrankung sehen, die zur Pseudarthrose im Kindesalter veranlagt. Diese Pseudarthroseformen lassen vegetativ-dystrophische Vorgänge erkennen, welche ursächlich der Neurofibromatose zugerechnet werden können. Praktisch von großer Bedeutung ist die frühzeitige Erkennung einer Neurofibromatose, denn im Falle einer angeborenen einseitigen Unterschenkelverkrümmung sollte die Feststellung einer Neurofibromatose uns davon abhalten, eine operative Stellungskorrektur vorzunehmen, da die Heilungsaussichten äußerst gering sind.

Von unseren Pseudarthrosen mögen noch einige Röntgenbilder hier gezeigt werden (Abb. 10 und 11).

Die Beobachtungen über Wachstumshemmungen und Wachstumssteigerungen bei der Neurofibromatose sind bisher nicht immer einheitlich gedeutet worden. Die rein kongenitale Theorie (*Perthes* u.a.) ist ebensowenig befriedigend wie die Vorstellung einer rein lokalen Bedingtheit (*Milner*). Die Wachstumshemmung findet man

sowohl lokalisiert wie aber auch als allgemein, in Form des erwähnten Zwergwuchses. Riesenwuchs kommt bei der Neurofibromatose wohl nie allgemein vor, es sind jedenfalls keine Beobachtungen aus dem Schrifttum mitzuteilen. Ähnlichkeit mit Akromegalie konnten wir im Fall 15 am Kinn und Jochbein feststellen; diese Beobachtung hielt sich aber in den Grenzen der aus dem Schrifttum bekannten Mitteilungen, welche keine vollentwickelten, sondern nur abortive Formen von Akromegalie erkennen lassen. Den örtlichen Riesenwuchs sahen wir 2mal. Im Schrifttum finden sich hierüber zahlreiche weitere Mitteilungen, so daß man auf recht häufiges Vorkommen bei der Neurofibromatose schließen kann. Im Fall 2 war der Riesenwuchs des Oberschenkels mit Ostitis fibrosa vergesellschaftet, und im Fall 22 fand sich Längen- und Dickenwachstum



Abb. 10.
Abb. 10. Defektpseudarthrose des Unterschenkels.
(Fall 6.)

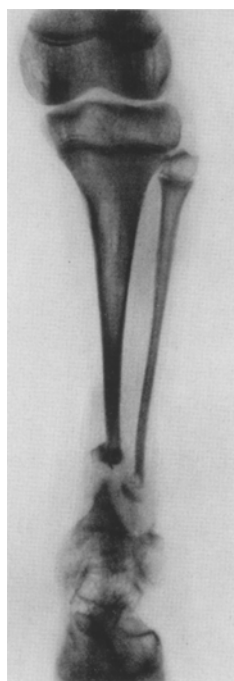


Abb. 11.
Abb. 11. Defektpseudarthrose. (Fall 14.)

des Unterschenkels bei Elephantiasis. Auch an den Fällen des Schrifttums kann man neben dem lokalen Riesenwuchs häufig vermehrte Anzeichen der Neurofibromatose an dem betroffenen Gliede, oder, wie *Stahnke* schreibt, auf der gleichen Körperseite beobachten. So findet man einmal einen großen Pigmentfleck (*Kölpin*), ein anderes Mal ein Rankenneurom. Es sind aber auch Fälle zu finden, die sich mit Stauungsblutüberfüllung oder Lymphstauung (*Spinner*) erklären lassen, bei denen vielmehr keinerlei Ursache für das übermäßige Längenwachstum zu finden sind. *Starck* hat alle diese Beobachtungen sehr eingehenden Betrachtungen unterzogen, er kam zu dem wichtigen Schluß, daß der Riesenwuchs nicht angeboren ist, sondern oft erst im vorgeschrittenen Alter auftritt. Man hat ja partiellen Riesenwuchs auch ohne jede Knochen-systemerkrankungen gesehen, so beobachtete ihn *Piazza* nach einem Typhus mit schweren Gehirnerscheinungen, *Stilling* nach gewöhnlichem Trauma, *Berger* nach Trigeminusneuralgie und *Rapein* nach spinaler Kinderlähmung. So umstritten wohl vorläufig noch bleiben wird, welches die eigentliche Ursache der Wachstumsstörungen bei Neurofibromatose ist, so kann man nach dem gehäuftten Auftreten doch vielleicht schon soviel sagen, daß die Neurofibromatose eine Veranlagung zu regellosem Wachstum einzelner Körperabschnitte abgibt, daß ferner diese Störung oft erst durch Gelegenheitsursachen, wie es ein Trauma oder ein chronischer Reizzustand mit seinen bei der Neurofibromatose besonders schwerwiegenden Folgen darstellt, ausgelöst wird. Daß diese als dystrophische Störungen bekannten Veränderungen der Knochen sich nicht direkt (*Sympathicus*), sondern auf dem Wege über das ernährnde Gefäßsystem entwickeln, scheint selbstverständlich, denn von diesem allein ist letzten Endes die Trophik abhängig.

Im Anschluß an die Skeletveränderungen soll hier noch etwas näher auf den Zwergwuchs der Kranken mit Neurofibromatose eingegangen werden.

Neben dem ausgesprochenen Zwergwuchs kann man in der Regel eine Fülle anderer Erscheinungen feststellen, so daß an diesen Kranken oft alles zu sehen ist, was wir von einer vollentwickelten Neurofibromatose verlangen. Der Zwergwuchs stellt dadurch gleichsam einen besonders schweren Grad der Erkrankung dar. Bei längerer klinischer Beobachtung wird man sich auch davon überzeugen können, daß es sich hier um schwere, vor allem auch um solche Fälle handelt, die anscheinend fortschreitend sind, und oft an interkurrenten Leiden oder an ihrem Verfall zugrunde gehen. Im Kindesalter ist natürlich schwer von Zwergwuchs zu sprechen, wenngleich selbst hier schon häufig die starke Unterentwicklung, auch in bezug auf das Längenwachstum, auffällt. Unter unseren erwachsenen Kranken fanden wir 5mal den typischen zwerghaften Wuchs und in zahlreichen weiteren Fällen eine nicht normale Körpergröße. Regelmäßig konnte man gleichzeitig Kyphoskoliose und

gelegentlich auch Oberschenkelverbiegung und Coxa vara-Bildung erkennen. Die nicht seltene Angabe der Kranken, daß sie im Alter von 14—16 Jahren kleiner geworden seien, muß wohl im wesentlichen mit dem Auftreten der Verbiegungen in Zusammenhang gebracht werden, die sich gerade in diesem Alter meist plötzlich und in schwerem Grade entwickeln. Es ist aber auch ein allgemein regressiver Prozeß, wie besonders Abmagerung und ein mangelhaftes Wachstum in allen übrigen Körperdimensionen, zu bemerken. Das Sichtbarwerden von neuen Symptomen, so besonders an der Haut, und auch die Beeinflussung von Intellekt und Psyche fällt in diese Zeit, die also durch die Geschlechtsreife gekennzeichnet ist. Im weiteren Verlauf erweisen sich diejenigen Fälle von Zwergwuchs als besonders ungünstig, bei denen eine diffuse Bräune der Haut (Melanismus) zur Entwicklung kommt. Hier ist die Abmagerung auffallend stark, im Verein mit der Muskelschwäche kann die Ähnlichkeit mit der *Addison'schen* Krankheit gar nicht verkannt werden.

Die psychisch-intellektuellen Störungen der Kranken mit Neurofibromatose sind nach den Mitteilungen aus dem Schrifttum sehr verschiedener Art. Bezeichnend ist die Charakteristik, welche *Hebra* gibt, indem er von körperlich und geistig verkümmerten Individuen spricht; es sind fraglos eine große Anzahl von geistigen Störungen so aufzufassen, vor allem wohl diejenigen, welche sich in den vorgeschrittenen Stadien der Neurofibromatose finden. Wir konnten aber doch außerdem noch ganz bestimmte, häufig wiederkehrende Veränderungen feststellen, die uns dann schließlich als typisch für die Neurofibromatose auffielen. Man findet nämlich die kranken Kinder sehr oft albern, läppisch und dabei ausgesprochen schwachsinnig, später oft verschlossen, wenig mitteilbar gegen ihre Umgebung und meistens dann auch geistig minderwertig. Dieses zuletztgenannte, verschlossene Wesen, welches sicher aus dem Insuffizienzgefühl entspringt, verdeckt oft den Intelligenzmangel. Auch der vorgeschrittene Krankheitszustand mit allgemeiner Körperschwäche verwischt das ursprüngliche Bild und läßt die gedrückte, fast melancholische Stimmung dauernd im Vordergrund stehen. Die für die Neurofibromatose eigentlich typische Veränderung der Psyche ist nach unserer Ansicht das alberne und läppische Wesen, die Veränderung des Intellektes der Schwachsinn in seinen verschiedenen Stärkegraden. Nur gelegentlich kommt wohl einmal ein Jähzorn und diebisches Wesen vor, wie von *Adrian* mitgeteilt wird. Besonders wertvoll für die Beurteilung der Störungen erscheint uns eine Beobachtung, welche wir mehrfach machen konnten: psychische und intellektuelle Anomalien halten in ihrer Entwicklung vollkommen Schritt mit anderen, bereits erwähnten Anzeichen der Neurofibromatose, so besonders mit Pigmentflecken und Gewächsen der Haut, mit Knochenveränderungen und mit der Entwicklung von Wirbelsäulenverkrümmungen. Man kann bei Verschlimmerung der Neurofibromatose eine reißende Verschlechterung von Psyche

und Intellekt sehen, aber auch bei Stillständen der Krankheit eine Besserung. In unserem Fall 18 konnten wir z. B. die Zunahme der beiderseitigen Erscheinungen nebeneinander beobachten: Mit 12 Jahren begann eine Verkrümmung der Wirbelsäule und eine Vermehrung schon vorhandener Pigmentflecke und Hautgewächse. In der gleichen Zeit ließ der Junge auf dem Gymnasium, wo er bis dahin nicht wesentlich unter seinen Mitschülern aufgefallen war, ziemlich plötzlich in seinen Leistungen nach, mußte in eine Mittelschule umgeschult werden und kam später selbst in einer Volksschule nicht mit, so daß Privatunterricht gegeben werden mußte. Zu Anfang hatte sich auch die Psyche eigenartig verändert. Durch sein albernes Wesen war die Einordnung in die Schule nicht mehr möglich. Die Wirbelsäulenverkrümmung nahm in 2 Jahren trotz Behandlung schwerste Grade an, in letzter Zeit ist nun auch eine diffuse Bräunung der Haut an den unbelichteten Körperteilen noch aufgetreten, der Kräftezustand des Kranken hat sich stark verschlechtert, und die Psyche ist auffallend ruhig, verschlossen, fast melancholisch geworden. Die psychisch-intellektuellen Störungen lehnen sich also an den Gesamtprozeß der Neurofibromatose an und halten mit ihm Schritt, so daß wir sie den übrigen Erscheinungen als gleichwertig hinzurechnen möchten.

Was die Frage der *Beteiligung des endokrinen Apparates* bei der Neurofibromatose betrifft, so glauben wir am Schluß dieser Arbeit am besten dazu Stellung nehmen zu können. Die Bedeutung der inneren Sekretion ist ja sehr verschieden beurteilt worden. Vielfach hat man versucht, sie ganz in den Vordergrund zu rücken. *Leschke* hat sie als ein wichtiges Symptom in dem von ihm aus dem Rahmen der Neurofibromatose herausgehobenen Symptomenkomplex angeführt. *Starck* hat in seiner wertvollen Mitteilung die enge Zugehörigkeit der endokrinen Störungen zu dem Gesamtbilde der Neurofibromatose betont. In sehr lehrreichen Gedankengängen kommt *Starck* dazu, dem Zwischenhirn eine Bedeutung für die Gesamterkrankung beizumessen. Unter Berücksichtigung der vegetativ-dystrophischen Knochenveränderung und der innersekretorischen Störungen sind wir zu ähnlichen Schlüssen gekommen. Die Beteiligung der einzelnen Drüsen ist auffallend unbeständig und wechselnd. *Thoma* denkt bei seinen Beobachtungen, die auf Grund einer diffusen Bräune (Melanismus) an addisonähnliche Zustände erinnern, an eine Beteiligung der Nebennieren. Von einer regelmäßigen Beteiligung der Nebennieren kann wohl kaum die Rede sein, denn auch in Fällen, wo eine starke Ähnlichkeit mit Addison bestand, ist eine Veränderung im histologischen Bilde vermißt worden (Fall *Gorlitzer*). Auch in unserem Fall 26, bei dem übrigens der Tod an einer schweren angeborenen Pulmonalstenose eintrat, wurde eine normale Nebenniere gefunden, obgleich lange vor dem tödlichen Ausgang eine diffuse Bräune der Haut des Stammes bestanden hatte; zu dieser war dann später noch schwere allgemeine Abmagerung und Muskelschwäche hinzugetreten. Aber auch auf andere Drüsen

bezogene Erscheinungen sind bei der Neurofibromatose immer wieder als wechselnd bezeichnet worden. *Starck* teilt einen Fall mit, der in früher Jugend an schwerem Basedow litt und später unter völligem Schwinden dieser Symptome plötzlich Zeichen einer gestörten Genitalfunktion erkennen ließ. Auch akromegaler Einschlag ist ja bei der Neurofibromatose bekannt (unser Fall 15), ferner Kombination mit echter Osteomalacie (Fall 4), sowie schließlich Ostitis fibrosa. Alle diese mehr sporadisch bei der Neurofibromatose auftauchenden und oft auch ebenso wieder verschwindenden Erscheinungen hat man ja schon als „pluriglanduläre Insuffizienz“ bezeichnet (*Zondek*), womit gleichzeitig gesagt ist, daß es sich um eine Art von Funktionsstörung der Drüsen handelt. Wir sind davon überzeugt, daß diese als Funktionsabweichung der Drüsen mit innerer Sekretion angesehenen Erscheinungen, in Abhängigkeit von dem primär gestörten vegetativen Nervensystem stehen, daß es sich demnach um Krankheitserscheinungen handelt, welche den übrigen gleichgestellt sind.

Fälle.

1. S., K. 34 Jahre. Vorgeschichte der Familie: Mutter an Paralyse gestorben. Zwei Kinder sollen Neurofibromatose haben, sicher festgestellt bei Nr. 2. Patient hat selbst Pigmentflecke seit frühester Kindheit. Seit 2—3 Jahren jetzt auch Hautfibrome. Außerhalb ein Neurinom am rechten Oberarm und ein Hautfibrom entfernt. Nervöse Schwäche und schnelle Ermüdbarkeit.

Befund. Mittelgroß, grazil. Sehr zahlreiche feinste, punktförmige und vereinzelte dreimarkstückgroße Pigmentflecke. Zahlreiche Hautfibrome. Operationsnarben o. B. Auffallende Muskelschwäche. Neurasthenie. Psychisch labil, intellektuell keine auffallenden Abweichungen (Größe 1,65 m, Gewicht 93 Pfund).

2. S., K.-H. (Sohn von Nr. 1.) 10 Jahre. Braune Flecke seit Geburt. Hautfibrome etwas später aufgetreten. Sehr bald nach Geburt Unterschenkelverkrümmung rechts bemerkt. Im 2. Lebensjahre Knochenwucherung am rechten Oberschenkel. Deshalb außerhalb Operation (angeblich Ostitis fibrosa). Keine Rachitis gehabt. Später außerhalb noch Neurinom (?) am Kopf entfernt.

Befund. Kleiner und sehr graziler Körperbau, auffallend geringes Gewicht. Feinste punktförmige bis daumenkuppengroße und plaqueförmige Pigmentflecke, vereinzelte Hautfibrome. Thoraxdeformierung. Linkskonvexe Totalskoliose mit mäßiger Kyphose und starker Schiefstellung der Beckenachse infolge Beinlängendifferenz. Verlängerung des rechten Oberschenkels. Jetzt um 2 cm (früher 4 cm) durch Operation der Ostitis fibrosa verkürzt, schweres X-Bein. Pseudarthrose des rechten Unterschenkels am Tibiakopf nach früherer Osteotomie wegen Unterschenkelverkrümmung. Psyche: sehr erregbar, scheu, wenig mitteilbar. Intellekt: schwerfällig, mäßig schwachsinnig. Verlauf: Später keine Konsolidation der Pseudarthrose, schwere Knochenatrophie und Unterschenkelverkürzung. Am Oberschenkel prompte Knochenheilung. Im letzten Jahr diffuse Bräune am ganzen Körper (Gewicht 49 Pfund, Größe 1,30 m).

3. K., G. 8 Jahre. Vorgeschichte der Familie o. B. Selbst mit Pigmentflecken geboren. Menstruatio praecox seit dem 9. Lebensmonat, seit dem 3. Lebensjahr regelmäßig. Mit 5 Jahren Ostitis fibrosa mit schwerer Oberschenkelverkrümmung rechts, später auch links Verkrümmung. Spontanbrüche.

Befund. Mittelgroß (1,30 m), grazil. Zeichen der Fröheife. (Menstruation, Pubes, geringe Mammabildung.) Pigmentationen, nur ausgedehnte dunkelbraune

Plaques ohne Segmentierung, aber mit leichter Streifung der Flecke. Exostose am rechten Orbitalrand. Rechtskonvexe leichte Totalskoliose. Coxa vara beiderseits. Schwere Oberschenkelverkrümmung in O-Form. Intellekt gut. Psyche: stark gehemmt, verschlossen. Im Röntgenbild schwere Ostitis fibrosa cystica am rechten Femur. Im Verlauf mehrfach Spontanfrakturen. Prompte Knochenheilung.

4. D., S. 35 Jahre (Abb. 8, Patientin links). Vorgeschichte der Familie o. B. Selbst seit frühester Kindheit Pigmentflecke, keine Hautfibrome. Seit dem 5. bis 7. Lebensjahr Wirbelsäulenverkrümmung. Mit dem 14. Jahr kein Wachstum mehr beobachtet, später sogar kleiner geworden. Damals wegen Osteomalacie in Behandlung. Menses regelmäßig, mittelstark.

Befund. Ausgesprochener Zwergwuchs (1,02 m Größe). Auffallend geringes Körpergewicht (29 kg) im Alter von 28 Jahren. Starke Muskelschwäche. Diffuse Hautbräune, daneben ausgedehnte feinste bis daumenkuppengroße Pigmentflecke. Linkskonvexe Kyphoskoliose mit hochsitzendem Buckel. Schwere Oberschenkelverkrümmungen beiderseits. Psyche: stark gehemmt. Deutlicher Schwachsinn (infantil!).

Röntgenbefund des Beckens. Typische osteomalacische Verbiegungen, *Loosersche* Aufhellungszonen, Coxa vara. Im Verlauf: Ovariectomie. (Histologisch am Ovar keine Besonderheiten.)

5. S., M. 22 Jahre. (Abb. 8, Patientin in der Mitte.) Vorgeschichte der Familie o. B. Selbst seit Geburt Pigmentflecke. Mit dem 3. Lebensjahr beginnend und später zunehmend Wirbelsäulenverkrümmung. Auffallend geringes Wachstum. Mit 21 Jahren kurz dauernde Lähmung beider Beine (3 Monate).

Befund. Auffallender Zwergwuchs (1,27 m). Sehr geringes Körpergewicht. Atonische schlaffe Muskulatur. Schwere Kyphoskoliose mit auffallend hochsitzendem Buckel. Feinste bis daumenkuppengroße Pigmentflecke von Milchkaffeefarbe. Zahlreiche Hautfibrome. Am linken Oberarm medial taubeneigroße Geschwulst an den Nervensträngen (Medianus), Menses o. B. Psyche: infantil, ungehemmt. Intellekt: deutlich zurückgeblieben. Histologischer Befund des Tumors am Oberarm: Zellreiches Neurofibrom (Neurinom) ohne sichtbare Zusammenhänge mit Nervenfasern, jedoch im Innern atrophische und marklose Nervenfasern erkennbar. Befund eines Pigmentfleckes ohne Geschwulstbildung zeigt histologisch das Bild eines Rankenneuroms (*Stroebe*).

6. B., I. 8 Jahre (Abb. 2 und 10). Vorgeschichte der Familie o. B. Selbst mit Unterschenkelverkrümmung links geboren. Im 2. Lebensjahr Fraktur an der Stelle der stärksten Krümmung durch Festklemmen zwischen Bettstäbchen. Später Pseudarthrose. Trotz Gipsbehandlung und Operationen Callusentfernung und Reposition der Fragmente, Implantation eines Tibiaspans (Span resorbiert). *Hahnsche* Plastik.

Befund. Graziles Kind von 8 Jahren. Deutliche Muskelschwäche. Zahlreiche Pigmentflecke. An einzelnen Pigmentflecken des Stammes gerade im Entstehen begriffene Tumorbildung der Haut. Taubeneigroße Geschwulst über den Nervenstämmen (Medianus) am linken Oberarm. Leichte, sekundär durch Beinlängendifferenz bedingte Totalskoliose. Defektpseudarthrose am linken Unterschenkel und schwere Verkürzung. Röntgenologisch starke Knochenatrophie und Zuspitzung der Knochenenden. Psyche etwas gehemmt. Intellekt gut. In dem ersten Röntgenbild des linken Unterschenkels (nach erfolgter Fraktur) starke Unterschenkelverkrümmung links, keine Knochenatrophie. Im späteren Verlauf (nach *Hahnscher* Plastik, als zuletzt ausgeführter Knochenoperation) bis heute noch keine Konsolidation. Histologischer Befund der Geschwulst am Oberarm ergibt: Neurofibrom, Geschwulst aus lockerem Bindegewebe mit Zeichen von chronischer Entzündung (*Gruber*), in weiteren Schnitten wurden im Tumor zahlreiche Bindegewebsfibrillen, aber kein Eintritt von Nervenfasern nachgewiesen (*Stroebe*).

7. T., K. 6 Jahre. Vorgeschichte der Familie o. B. Entstammt selbst normaler Geburt. In der 4. Lebenswoche ist Unterschenkelkrümmung rechts entdeckt worden. Deshalb mit 3 Monaten Gipsbehandlung begonnen, mit 1½ Jahren korrigierende Osteotomie am Tibiakopf. Später keine Konsolidation, schwere Defektpseudarthrose der Tibia oben und der Fibula (welche bei Operation frakturiert wurde) weiter unten. Erfolgreiche Operationen: Drahtnaht, Implantation eines Tibiaspans, neuerdings *Hahnsche* Plastik. Erfolg auch negativ.

Befund. Untermittelgroß, sehr grazil. Geringer Muskeltonus. Zahlreiche feinste bis daumenkuppengroße Pigmentflecke der Haut, die erst im 6. Lebensjahre entdeckt wurden. (Früher angeblich keine vorhanden?) Röntgenbefund der Pseudarthrose am Tibiakopf (nach Osteotomie) und der Pseudarthrose der Fibula im unteren Drittel: Schwere Knochenatrophie. Intellekt: stark schwachsinnig. Psyche: oft albern, läppisch. (Größe 1,23 m, Gewicht 62 Pfund.)

8. E., B. 10 Jahre. Vorgeschichte der Familie o. B. Seit Geburt Pigmentflecke. Im 6. Lebensjahre Wirbelsäulenverkrümmung bekommen.

Befund. Mittelgröße. Diffuse Bräune der Haut, daneben auch zahlreiche Pigmentflecke. Keine Hauttumoren. Rechtskonvexe Skoliose mit leichter Kyphose. O-Beinbildung. Doppelseitiger Knickfuß mit Adduktion der Vorfüße des Radius links.

9. K., M. 49 Jahre. Vorgeschichte der Familie o. B. Angeblich immer Pigmentflecke gehabt. Mit 1 Jahr Osteomyelitis am linken Oberschenkel und Hüfte, später Beinverkürzung, dasselbe am linken Oberarm und auch Verkürzung des Oberarms. Später Osteotomie links (subtrochantär) wegen Ankylose der Hüfte zur Korrektur der Stellung.

Befund. Größe 1,47 m. Geringes Körpergewicht, diffuse Bräune der Haut und ausgedehnte feinste Pigmentflecke. Vereinzelte Hauttumoren, über denen bläulich-braune transparente Flecke zu erkennen sind. Thoraxdeformierung, Verkürzung der Clavicula links und des Oberarms mit Verkrümmung. Ankylose der Hüfte. Verkürzung des Oberschenkels (nach Säuglingsosteomyelitis). Psyche und Intellekt: nicht auffallend verändert.

10. H., H. 8 Jahre. (Abb. 8.) Vorgeschichte der Familie o. B. Seit Geburt Pigmentflecke. Schwerer einseitiger Knickplattfuß sofort nach Geburt bemerkt (linksseitig).

Befund. Mittlere Größe, normaler Muskeltonus, feinste bis fünfmarkstückgroße Pigmentflecke, schwerer linksseitiger Knickplattfuß (ossär). Psyche: reizbar, labil. Intellekt gut. Histologisch: Im Pigmentfleck kolbige Verdickung der Hautnervenäste, in der Umgebung von Haarbälgen, die im Bereich dieser Nerven liegen, chronisch entzündliche Infiltrate. Histologisch in einem von den übrigen Pigmentflecken deutlich zu unterscheidenden Naevus (solitär in der Gückenlinie des Patienten): Keine Beziehungen zu Hautnerven, typische Naevuszellnester, epitheliales Aussehen. Braunes Pigment in den Zellen der Nester sowie Chromatophoren. Histologisch in einem neurofibromatösen Fleck Ähnlichkeit mit *Addison-Haut* (*Stroebe*).

11. K., H. 41 Jahre. Familie: 2 Brüder und 1 Sohn des Patienten leiden an Neurofibromatose. Nr. 24 und 25.) Selbst seit Geburt braune Flecken und Hautknoten. In früher Kindheit schon Buckelbildung. Mit 30 Jahren Lähmung des linken Beines und Blasen-Mastdarmlähmung, später nur teilweise Besserung der letzteren.

Befund. Zwergwuchs. Schwerste Kyphoskoliose mit auffallend hochsitzendem Buckel. Schwere Kachexie. (Letztere in der Zeit der Beobachtung bis zum Tode noch im 41. Lebensjahre dauernd zugenommen.) Schlaffe trockene Haut, mäßige diffuse Bräune, daneben zahlreiche feinste bis dreimarkstückgroße Pigmentflecke, Hauttumoren. Thoraxdeformierungen mit Trichterbrust. Totale Lähmung des

linken Beines. Blasenlähmung. Lähmung als Folge eines Rückenmarkstumors aufgefaßt. Sektion nicht gemacht.

12. H., O. 18 Jahre. Familienanamnese o. B. Seit früher Kindheit braune Flecken, die zufällig entdeckt wurden. Mit 12 Jahren Wirbelsäulenverkrümmung.

Befund. Mittelgroß, kräftig. Zahlreiche feinste bis handtellergröße Pigmentflecke, keine Hauttumoren. Mäßige rechtskonvexe Dorsolumbalskoliose mit Schiefstellung der Beckenachse und scheinbarer Beinverkürzung. X-Bein und Malleolenabstand von 12 cm. Intellekt und Psyche o. B. Menses regelmäßig. Später konnte Wirbelsäulenverkrümmung wenig oder gar nicht beeinflußt werden. Histologisch an der Haut kein typischer Befund für Neurofibromatose (*Gruber*). (Größe 1,50 m, Gewicht 89 Pfund.)

13. Rh., F. 14 Jahre. Vorgeschichte der Familie o. B. Seit frühester Kindheit Pigmentflecke, seit dem 1. Jahre auch Hautknötchen. Mit 5 Jahren Geschwulst der Augenhöhle links, deswegen Entfernung des Auges. Etwas später Geschwulstbildung hinter dem linken Ohr und am rechten Fuß mit zunehmendem Plattfuß.

Befund. Mittelgroß, schlecht ernährt (Größe 1,27 m). Zahlreiche kleinste bis fünfmarkstückgroße Pigmentflecke, vereinzelte Hauttumoren. Linke Orbita außerhalb ausgeräumt wegen eines plexiformen Neuroms (Veröffentlichung von Dr. *Kiel*). An der linken Ohrmuschel hühnereigroßer weicher Tumor, am rechten Fuß gleichartige Geschwulst. Schwerer Knickplattfuß rechts mit Abknickung des Calcaneus (Tumordruck?). Psyche: gehemmt, melancholischer Einschlag. Intellekt unterentwickelt. Histologischer Befund des Tumors am Fuß ergibt: Elephantiasis neuromatosa. (Neurofibromgewebe umgibt meist marklose Nervenendäste, aber auch an zahlreichen kleinen Gefäßen, die in der Nähe von Nerven liegen, ist ein kernreicher Bindegewebsmantel zu erkennen (*Gruber*). An einem Pigmentfleck ohne makroskopisch erkennbaren Tumor fanden sich Schweißdrüsenkomplexe, starkwandige, von eigenartig kernreichem Bindegewebe umgebene Gefäße und Nerven mit oben genannten Bindegewebsmänteln und auffallend viel kollagenen Fasern im Innern (*Gruber*).

14. H., K. 20 Jahre. (Abb. 11.) Vorgeschichte der Familie o. B. Mit schwerer Verbiegung (Fuß soll nach innen rotiert gewesen sein) des linken Unterschenkels geboren. Mit 1 Jahr korrigierende Osteoklasie (außerhalb), später Pseudarthrose. Erfolgreiche Operationen: Drahtnaht und Spanimplantation. Zuletzt Amputation. Seit früher Kindheit (3.—4. Lebensjahr) braune Flecken und seit dem 12. Jahre etwa auch Geschwülste der Haut.

Befund. Untermittelgroß, ziemlich kräftig. Diffuse Bräune und sehr zahlreiche Pigmentflecke. Hauttumoren mit darüber bläulich verfärbter Haut. Reaktionsloser Amputationsstumpf des linken Unterschenkels nach Defektpseudarthrose. Psyche: auffallend ruhig. Intellekt gut. Röntgenbefund zur Zeit der Spanimplantation: Schwere Defektpseudarthrose beider Unterschenkelknochen, an denen man noch die (angeborene!) Verkrümmung erkennen kann, schwere Knochenatrophie, Kalkmangel.

15. D., G. 36 Jahre. Vorgeschichte der Familie o. B. Seit Geburt braune Flecken. Mit 18 Jahren Wirbelsäulenverkrümmung, mit 21 Jahren Lähmung beider Beine sowie von Blase und Mastdarm, die aber nach 3—4 Monaten wieder völlig zurückging.

Befund. Etwas untermittelgroß, kräftig. Diffuse Bräune der Haut, daneben zahlreiche feinste bis daumenkuppengroße Pigmentflecke. Akromegales Gesicht. Normale Hände und Füße. Dorsolumbale Skoliose mit starker Kyphose (hochsitzender Buckel). Mäßige X-Beinbildung beiderseits. Plattfüße. Menses normal. Psyche gehemmt. Intellekt: infantil, minderwertig. Histologischer Befund eines Pigmentfleckes ohne Tumor zeigt spindelige, strangförmig angeordnete Zellwucherungen, die jugendlichen Mesenchymzellen entsprechen und als beginnende Neuro-

fibromatose aufgefaßt werden. Wucherungen im Bereich der Hautnervenendigungen nachzuweisen in mehreren Schnitten. (Größe 1,50 m, Gewicht 124 Pfund.)

Bei späterer Untersuchung konnte man auf der Haut makroskopische Bildung von Hauttumoren im Entstehen beobachten.

16. B., H. 14 Jahre. Vorgeschichte: In der Familie Vater der Patientin Neurofibromatose, ebenso mehrere Geschwister. Selbst mit braunen Flecken geboren (oder schon bald nach Geburt entdeckt). Mit 12 Jahren etwa Geschwulst in der Lendengegend.

Befund. Normal groß, mittelkräftig (Größe 1,35 m). Zahlreiche Pigmentflecke. Am linken Vorderarm Narbenkeloid nach Probeexcision. Links an der Hüfte handtellergroßer weicher Tumor (Molluske) mit darüber dunkelbraun gefärbter Haut. Thorakolumbale Skoliose mit Lordose im Lendenteil. Plattfußbildung beiderseits. Psyche o. B. Intellekt: nicht auffallend verändert. Histologischer Befund eines Pigmentfleckes ohne makroskopischen Tumor zeigt Anreicherung der Zellen im Verlauf von Nervenästen, spindelige Verdickungen, besonders am Epineurium, an denen der zentralgelegene eigentliche Nerv noch zu erkennen ist.

17. A., H. 31 Jahre. Vorgeschichte der Familie o. B. Seit Kindheit braune Flecken. In der Schule sehr schlechte Leistungen. Mit 21 Jahren Wirbelsäulenverkrümmung bekommen.

Befund. Größe 1,47 m, schlecht ernährt. Zahlreiche Pigmentflecke. Vereinzelte Hauttumoren. Schwere linkskonvexe Dorsalskoliose mit ziemlich starker Kyphose. Psyche: weniger verändert. Intellekt: schwachsinnig, eigenartige infantile Auffassungen. Gewicht 110 Pfund.

18. Z., P. 14 Jahre. (Abb. 1.) Vorgeschichte: Uneheliches Kind. Von den Vorfahren (polnisch) nichts Näheres zu erfahren. Kind wird von wohlhabenden Leuten erzogen. Braune Flecken seit frühester Kindheit. In der Schule nach anfänglich mäßig guten Leistungen später auffallend starkes Zurückbleiben. Mit 12—14 Jahren Wirbelsäulenverkrümmung. In dieser Zeit rapides Zunehmen des Nachlassens der geistigen Fähigkeiten.

Befund. Mittelgroß, gut ernährt. Diffuse Bräune. Zahlreiche Pigmentflecke. Beginnende, noch wenig entwickelte Hauttumoren, in deren Bereich die Haut bläulichbraun verfärbt. Dorsale Skoliose. Keloidartige Narbe nach Probeexcision an linker Schulter. Psyche: träge, apathisch, ideenarm, früher oft komisch. Intellekt: schwachsinnig. Histologischer Befund: Geschwulstbildungen im Bereich der Hautnerven. Gewuchert sind Mesenchymelemente. Nervenfasern zumeist erdrückt. Narbenkeloid histologisch nachweisbar. In weiteren Hautschnitten von reinen Pigmentflecken ebenfalls kolbige Verdickungen von Hautnervenästen, wobei besonders Perineurium gewuchert ist. (Größe 1,46 m, Gewicht 88 Pfund.)

19. R., F. 32 Jahre. (Abb. 7.) Vorgeschichte der Familie o. B. Selbst seit Kindheit (8.—9. Lebensjahr) braune Flecken. Im 18. Lebensjahr Geschwulstbildung der Haut. Im 4. Lebensjahr Trauma (Commotio cerebri). In der Schulzeit sehr schlechte Leistungen. Mit der Tumorbildung der Haut trat gleichzeitig im 18. Lebensjahr Wirbelsäulenverkrümmung auf.

Befund. Untermittelgroß (1,50 m). Ziemlich grober Knochenbau. Starke Muskelschwäche (kann nur 20 Pfund heben) bei ziemlich muskulösem Aussehen und erhaltenem Muskelvolumen. Diffuse Bräune der Haut. Zahlreiche Pigmentflecke und Hauttumoren. Am Bauch lappenelephantiasische Bildung von Handtellergröße, mit auffallend stark herabhängender oberer Hautfalte. Mäßige linkskonvexe Totalskoliose. Psyche: albern, komisch, läppisch, meist hemmungslos. Intellekt: dement. Histologischer Befund eines Hauttumors zeigt Fibrom mit Beziehungen zu Hautnerven und auffallender Vermehrung von Haarbälgen, Schweiß- und Talgdrüsen. Pigmentfleck ohne Tumor zeigt deutlich beginnende neurofibromatöse

Wucherungen. In weiteren Schnitten von Hauttumoren chronisch entzündliche Infiltrate nachzuweisen, mit dem Bilde des oben erwähnten Fibroms (*Gruber*).

20. L., G. 5 Jahre. Vorgeschichte der Familie: Sohn von Nr. 21. Selbst mit braunen Flecken geboren. (Können auch bald nach Geburt erst aufgetreten sein.) Rachitis in früher Kindheit. Später Wirbelsäulen- und Brustkorbdeformationen bekommen.

Befund. Untermittelgroß, grazil, auffallend geringes Körpergewicht. Deutliche Muskelschwäche. Zahlreiche Pigmentflecke. Dorsolumbalkyphose. Brustkorbverunstaltungen im Sinne von muldenförmiger Eindellung der Rippenbögen und kammartigem Vorspringen des Sternums. Psyche: läppisches, albernes Wesen, völlig schwachsinnig. (Größe 1,25 m, Gewicht 51 Pfund.)

21. L., W. 43 Jahre. Vorgeschichte der Familie: Ein Kind des Patienten hat Neurofibromatose. Sonst keine weiteren Fälle bekannt. Selbst seit früher Kindheit braune Flecken am Körper. Erst im späteren Alter auch einzelne Knötchen bekommen.

Befund. Größe 1,60 m, grazil, auffallend geringes Körpergewicht (100 Pfund). Zahlreiche Pigmentflecke, vereinzelte Hautgeschwülste. Deutliche Muskelschwäche. Drückt am Dynamometer rechts 30, links 20. Psyche und Intellekt nicht auffallend verändert.

22. v. d. D., M. 23 Jahre. (Fall veröffentlicht von *Winokurov* in den Verhandlungen des 20. Orthopädenkongresses 1925). Vorgeschichte der Familie o. B. Angeblich mit Unterschenkelverkrümmung links geboren. Mit 1½ Jahren Fraktur des linken Unterschenkels, anschließend Osteomyelitis und Pseudarthrose, später starke Beinverkürzung. Mit 4—6 Jahren plumpe Verdickung des rechten Unterschenkels bekommen, welche später Unförmigkeit (Elephantiasis) machte. Wiederholte erfolglose operative Behandlung der Pseudarthrose links (Drahtnaht, Callusentfernung, Tibiaspanimplantation). Pseudarthrose jedoch mit 22 Jahren fest geworden.

Befund. Kleinwüchsig, gut genährt. Leichte Totalskoliose (sekundär). Zahlreiche Pigmentflecke und Hauttumoren. Am rechten Unterschenkel Elephantiasis und Längenwachstum. Am linken Unterschenkel starke Beinverkürzung, schwere Defektpseudarthrose von Tibia und Fibula. Histologisch: Typische Neurofibromatose (Neurofibrosarkom?). Die Elephantiasis des rechten Unterschenkels erweist sich als Elephantiasis mollis glabra neuromatosa (*Stroebe*).

23. R., L. Vorgeschichte der Familie: Mehrere Fälle von Neurofibromatose bekannt (hereditäre Belastung). Selbst mit braunen Flecken geboren (?). Geschwulstbildung am Oberschenkel mit nachfolgender Beinverkrümmung. Suprakondyläre Femurfraktur, prompte Knochenheilung (Ostitis fibrosa cyst. am rechten Oberschenkel, später durch Operation zur Ausheilung gebracht). O-förmige Verkrümmung beider Oberschenkel. Menstruiert seit dem 9. Lebensjahre regelmäßig.

Befund. Mittelgroß, gut ernährt. Zahlreiche Pigmentflecke. Keine Hauttumoren. Dorsolumbale Skoliose. Oberschenkelverbiegungen und röntgenologisch erkennbare Beckendeformitäten, Coxa vara. Am Oberschenkel subperiostale Cystenbildung nach Art der Ostitis fibrosa. Psyche: gehemmt, ablehnend. Intellekt gut. Linke Orbita vorgewölbt, linkes Auge amblyop (seit Kindheit). Tumor nicht erkennbar.

24. K., W. Vorgeschichte der Familie: 2 Brüder haben Neurofibromatose (Nr. 11 und 25). Selbst seit Geburt braune Flecken, später auch Hauttumoren.

Befund. Kräftig, gut ernährt, muskulös. Zahlreiche Pigmentflecke und Hautgewächse, über den letzteren ist die Haut bläulichbraun verfärbt. Intellekt und Psyche o. B. Größe 1,50 m, Gewicht 119 Pfund.

25. K., K. Bruder von Nr. 11 und 24. Vorgeschichte: Familiäre Belastung mit Neurofibromatose. Selbst seit früher Kindheit braune Flecken am Körper und Hauttumoren. Später im Berufsleben Wirbelsäulenverkrümmung bekommen.

Befund. Kleinwuchs. Kyphoskoliose mit hochsitzendem Buckel. Psyche und Intellekt o. B. (Größe 1,55 m, Gewicht 120 Pfund.)

26. B., E. 13 Jahre. (Abb. 6 und 8, rechtsstehende Patientin.) Familiär stark mit Neurofibromatose belastet, mehrere Geschwister sind an Tuberkulose gestorben. Die Geburt der Patientin soll sehr schwer gewesen sein. Seit Geburt besteht ein schwerer Herzfehler und seit den ersten Lebenstagen Pigmentierung der Haut. Mit 7 Jahren Sturz, dabei Stauchung am Hals, wonach später Schiefhals (?) auftrat. In diesen Jahren entwickelte sich auch eine schwere Wirbelsäulenverkrümmung. Mit 12 Jahren Lähmung der rechten Hand, später auch teilweise der Beine. Lähmungen bildeten sich spontan zurück. Eine ebenfalls vorhandene Blasenstörung blieb bestehen.

Befund. Größe 1,30 m. Schwerste Kyphoskoliose mit sehr hochsitzendem Buckel, Schrägstellung und seitliches Abweichen der Wirbelsäule, so daß der Schwerpunkt seitlich verlagert ist. Ausgesprochener Zwergwuchs. Muskelschwäche, die später zunimmt. Angeborene Pulmonalstenose schwersten Grades. Sehr zahlreiche kleinste bis dreimarkstückgroße Pigmentflecke und zahlreiche Tumoren der Haut. Psychisch zurückhaltend und verschlossen, intellektuell minderwertig.

Mit 17 Jahren an den Folgen der Pulmonalstenose unter Herzinsuffizienz gestorben. Die Sektion des Rückenmarkes und Gehirns war o. B., die der inneren Organe ergab Stauungserscheinungen. Die Neurofibromatose wurde an einem Hautschnitt histologisch nachgewiesen. Nebennieren: groß, lipoidreich (*Stroebe*).

27. B., E. Vorgeschichte der Familie o. B. Selbst seit früher Kindheit braune Flecken. Mit 12 Jahren etwa Wirbelsäulenverkrümmung und Oberschenkelverbiegungen.

Befund. Mittelkräftig, mittelgroß. Zahlreiche Pigmentflecke. Linkskonvexe Dorsalskoliose. O-förmige Verbiegung der Oberschenkel, Coxa vara beiderseits.

28. B., M. 4 Jahre. (Abb. 9.) Vorgeschichte: Vater hat auch braune Flecke. Kind angeblich mit 2—3 Lebensmonaten einzelne Pigmentflecke bekommen, später nie Tumoren. Mit fast rechtwinkliger Abknickung des rechten Unterschenkels geboren. Mit 1½ Jahren hier korrigierende Osteotomie am Unterschenkel, danach Pseudarthrose. Später zweimal vergebliche Operation.

Befund. Größe 1,06 m. Starke Beinverkürzung, röntgenologisch Defektpseudarthrose mit Knochenatrophie und Kalkverlust. Zur Zeit der Operation Zunahme der Pigmentflecke. Psyche: etwas gehemmt, scheu. Intellekt gut.

29. B., R. (Vater von Nr. 16, 30, 31 und 32.) Alter 62 Jahre. (Abb. 5.) Vorgeschichte der Familie ergibt Belastung mit Neurofibromatose, Vererbung bei den Kindern in 3 Fällen nachgewiesen. Selbst seit Geburt braune Flecken, seit dem 7. bis 8. Lebensjahre auch Hauttumoren. Später auffallendes Wachstum an Händen und Füßen. Fraktur des rechten Vorderarmes im Beruf zugezogen. Heilung gut. Es entwickelte sich jedoch knöcherne Vorwölbung an der Bruchstelle.

Befund. Sehr kleiner (1,57 m), mäßig ernährter Patient. Starker Fettschwund, noch leidlich erhaltene Muskulatur. Weitverteilte Pigmentflecke von teils milchkafeebräuner, teils bläulich durchschimmernder Farbe. Sehr zahlreiche, teils im Bereich von bläulichen Pigmentflecken liegende kirsch kern- bis taubeneigroße, teils pendelnde weiche Hautfibrome. An den Mamillen traubenartige Anhäufung der Fibrome. Keloidartige Tumorbildung in einer von Incisionswunde herrührenden Narbe im Rücken. Hände und Füße stark vergrößert (akromegal), demgegenüber sind Kinn und Jochbeine nicht vergrößert. Fühlbare Callusmasse im Bereich einer Vorderarmfraktur rechts mit exostosenartigem Vorsprung. Psyche: urteilschwach, stoisch. Intellekt: schwachsinnig.

30. B., A. (Sohn von Nr. 29.) 26 Jahre. Vorgeschichte: Seit Geburt braune Flecken. In der Schule angeblich immer mitgekommen, später im Beruf als landwirtschaftlicher Arbeiter gute körperliche Leistungen, geistig jedoch nach Urteil anderer wenig regsam, sehr zurückhaltend.

Befund. Normale Größe. Andeutung von Turmschädel. Am Skelet im übrigen keine Veränderungen nachzuweisen. Beiderseits mäßige Plattfußbildung.

31. B., H. (Sohn von Nr. 29.) 7 Jahre. Vorgeschichte: Seit Geburt schon einige braune Flecken, allmählich mehr, seit dem 3. Jahre keine Zunahme. Im 3.—4. Lebensjahre Wirbelsäulenverkrümmung bekommen, von Rachitis ist nichts bekannt. Glattrandige und gezacktrandige Pigmentflecken der Haut.

Befund. Für sein Alter wesentlich zu kleines Kind, dabei sehr großer Kopf (frontaler Umfang 55 cm), Turmschädel. Epicanthus, Verengerung der Lidspalten, starker Gaumenspitzbogen. Unregelmäßige Zahnstellung. Mäßige Totalkyphose der Wirbelsäule. Psyche: schwerfällig, reizbar, meist gehemmt, intellektuell minderwertig.

32. B., H. (Sohn von Nr. 29.) 6 Jahre. Bald nach der Geburt sind Pigmentflecke bemerkt worden, keine Zunahme, später dagegen Abblassung.

Befund. Auffallend kleiner Körperbau bei großem Schädel. Frontaler Kopfumfang 56 cm. Turmschädel. Flächenhafter, unscharf begrenzter milchkaffeebrauner Pigmentfleck an Hüfte und Gesäß, 6—8 weitere glattrandige ellipsoide, daumenkuppengroße und kleinere Flecken. Keine Tumoren. Gaumenspitzbogen, Epicanthus, enge Lidspalte, schlitzförmige Schiefstellung der Augenachse links, Verengerung der Lidspalten. Psyche und Intellekt wie bei Nr. 31.

33. D., A. (Vater sehr klein, aber keine Neurofibromatose.) 19 Jahre. Angeblich seit Geburt Pigmentflecke, in den ersten Jahren rapide Zunahme der Zahl und Größe, mit 14 Jahren Skoliose bekommen, mit 18 Jahren auch Tumoren der Haut. Leistungen in der Schule immer schlecht, im 18. Jahre jedoch ganz besonders auffallende Verschlechterung. Psychisch: angeblich immer komisch gewesen, war nicht ernst zu nehmen.

Befund. 1,50 m großer, sehr schlecht ernährter, fast kachektischer Patient. Diffuse Bräune der Haut und zahllose feinste bis daumenkuppen- und fünfmarkstückgroße milchkaffeebraune Flecke. Zahlreiche stecknadelkopf- bis erbsengroße bläulichbraune, teils glasig durchscheinende Flecken mit teils deutlich, teils eben erkennbarer Tumorbildung. Schwere Kyphoskoliose mit sehr hochsitzendem Buckel, starke Asymmetrie des Gesichtes. Exostose am Angulus mandibulae links. Röntgenologisch Aufhellung im Os temporale rechts.

34. E., D. 30 Jahre. Familiäre Belastung von seiten des Vaters (Neurofibromatose). Seit den ersten Lebenswochen braune Flecken, ob seit Geburt, ist nicht sicher bekannt. Seit dem 4.—6. Jahre allmählich zunehmende Wirbelsäulenverkrümmung. Im 8.—9. Jahre auch Hauttumoren bekommen. Menses bis zum 30. Jahre nicht gehabt, auch jetzt keine Spuren. In letzter Zeit allgemeine Bräunung am Körper und auffallende Muskelschwäche.

Befund. Zwergwüchsige (1,25 m große), sehr magere Patientin mit sehr zahlreichen punktförmigen bis dreimarkstückgroßen milchkaffeebraunen Pigmentflecken und vereinzelten Hauttumoren von Kirsch kerngröße. Prognathie und unregelmäßige Zahnstellung, gotischer Gaumenbogen. Schwere Kyphoskoliose mit auffallend hochsitzendem Buckel. Muskelschwäche. Am Stamm und im Gesicht diffuse Braunfärbung der Haut. Mäßige O-förmige Verkrümmung der Beine. Doppelseitige Plattfußbildung. Intellektuell minderwertig, psychisch eigenartig wechselnd, oft albern und läppisch, wird dann von den Mitkranken nicht für voll genommen, oder still bedrückt, melancholisch und trübsinnig. In letzter Zeit überwiegen die Mißstimmungen.

35. H., K. 3½ Jahre. (Abb. 3, 4 und 5.) Aus der Familie keine Belastung bekannt. Geburt des Kindes erschwert gewesen (durch Nabelschnurumschlingung des rechten Beines), jedoch von normaler Dauer. Bald nach Geburt wurde Pseudarthrose des rechten Unterschenkels im oberen Drittel entdeckt, später (ohne

Veranlassung?) auch Pseudarthrose im unteren Drittel, und zwar der Fibula. Angeblich Rachitis durchgemacht. Mit 1 Jahr Sitzkyphose bekommen. Sofort nach Geburt großer Pigmentfleck an Hals und Bauch. Am Halse auch Tumor, der bis zum Gesicht wuchs, Verdickung der Zunge.

Befund. Schwächliches Kind. Großer flächenhafter, brauner Pigmentfleck am Hals und ein weiterer, mehr gelblichbrauner, am Bauch. Letzterer überschreitet die Mittellinie nicht, schneidet scharf in der Linia alba ab. Keine typischen Hautfibrome. Unter dem Pigmentfleck am Hals ist ein großer, ziemlich weicher, unregelmäßig gestalteter Tumor zu fühlen, der weder mit der Unterlage noch mit der Haut verwachsen ist. Ziemlich gleichmäßige Verdickung der Backe rechts und erhebliche Verdickung der rechten Zungenhälfte unter Verdrängung der Zungenspitze nach links. Leichter Enophthalmus rechts. Das Os temporale scheint an mehreren Stellen, wo noch Tumorgewebe zu fühlen ist, usuriert, jedenfalls ist die Oberfläche an mehreren Punkten ausgespart. Mäßige rechtskonvexe Skoliose mit ganz leichter Kyphose. Verkürzung des rechten Unterschenkels. Pseudarthrose der Tibia im oberen, der Fibula im unteren Drittel mit schwerer Knochenatrophie. Röntgenaufnahme zeigt stärkste Zuspitzung und Defektbildung der Knochenenden im Bereich der Pseudarthrose. Starker Kalkschwund. Operative Entfernung der Geschwulst am Hals, welche sich histologisch als typisches Rankenneurom erweist (*Gruber*).

Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit wird der genetische Zusammenhang zwischen Nervenveränderungen, Pigmentfleck und Hauttumor nachgewiesen. Es läßt sich eine Abgrenzung der typischen *Recklinghausen-Flecke* von gewissen, ihnen ähnelnden Pigmentanomalien vornehmen, so von dem *Naevus verrucosus pigmentosus* und vom *Naevus spilus*. Es ergibt sich dadurch für Klinik und Histologie der *Recklinghausen-Flecke* ein meist wiederkehrender typischer Befund. Ferner werden Narbenkeloide bei Neurofibromatose beschrieben. Diese werden als der Ausdruck einer durch die angeborene Veranlagung begünstigten Reaktion auf einen mechanischen Reiz aufgefaßt, ähnlich dem vermehrten Auftreten neurofibromatöser Erscheinungen nach Trauma.

Störungen des Skelettsystems entwickeln sich auf dem Boden einer mit der Neurofibromatose in Zusammenhang stehenden Bereitschaft von vegetativ-dystrophischem Charakter, so Erweichungszustände mit nachfolgenden Verkrümmungen und sog. angeborene Pseudarthrosen mit Defektbildungen. Es läßt sich die Zugehörigkeit auch dieser scheinbar isolierten Knochenveränderungen zu dem Gesamtbilde der Neurofibromatose erkennen. Die Neurofibromatose wird als eine zu Pseudarthrose im Kindesalter veranlagende Allgemeinerkrankung aufgefaßt.

Intelligenzstörungen von charakteristischer Art deuten bei der Neurofibromatose auf das miterkrankte Zentralnervensystem hin; diese lassen sich zusammen mit dystrophischen Erscheinungen und Störungen an Organen mit innerer Sekretion am ehesten durch eine gemeinsame Auslösung durch das vegetative Zentralorgan erklären.

Die Neurofibromatose würde demnach eine in ihrer Entstehung bis in die embryonale Entwicklungsperiode zurückgreifende blastomatische Erkrankung

des Nervensystems darstellen. Hierbei können krankhafte Reize auf dem Umwege über das Nervensystem allen Organen zugeleitet werden. Diese Organe erfahren dann entweder funktionelle Störungen oder sogar anatomische Veränderungen.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. *Valentin*, bin ich für die Betrauung mit dieser Arbeit, für welche die Unterlagen seit vielen Jahren am Annastift gesammelt wurden, zu größtem Dank verpflichtet.

Schrifttum.

Angaben des älteren Schrifttums finden sich bei:

Adrian: Beitr. klin. Chir. **31**, 1; Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **6**, 3.

Angaben des neueren Schrifttums finden sich bei:

Kienböck u. Rösler: Neurofibromatose. Eine Monographie. Leipzig: Georg Thieme 1932. — Fortschr. Röntgenstr. Erg.-Bd. **42**.

Ferner:

Aschner u. Engelmann: Die Konstitutionspathologie in der Orthopädie. Berlin: Julius Springer 1928. — *Bürkle de la Camp u. Coenen*: Ber. 55. Tagg bayer. Chir. Chirurg **3**, 17 (1931). — *Delbanco*: Realenzyklopädie der gesamten Heilkunde. 4. Aufl. Wien u. Leipzig: Urban & Schwarzenberg 1930. — *Denks*: Ber. 39. Tagg nordwestdtsh. Chir. Zbl. Chir. **18** (1930). — *Erb*: Ber. 55. Tagg bayer. Chir. Chirurg **3**, 17 (1931). — *Gamper*: J. Psychol. u. Neur. **39**, 1, 2 (1929). — *Henneberg u. Koch*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **25** (N. F.) **12** (1902). — *Kiel*: Graefes Arch. **112**, 2 (1923). — *König, E.*: Chirurg **4**, 16 (1932). — *Lucke*: Klin. Wschr. **50**, 2312, 2313. *Mandl*: Arch. klin. Chir. **143** (1926). — *Michaelis*: Beitr. klin. Chir. **150**, 574 (1930). — *Milner*: Berl. Fr.-Verein Chir. Dtsch. med. Wschr. **24**, 977 (1906). — *Mosbacher*: Psychiatr.-neur. Wschr. **29**, 38 (1927); **33**, 34 (1931); Arch. f. Psychiatr. **88**, 1 (1929). *Nonne*: Med. Klin. **28**, 14 (1932). — *Pette*: Ber. Tagg nordwestdtsh. Chir. 1930. Chirurg **3**, 126 (1931). — *Rieder*: Ber. Tagg nordwestdtsh. Chir. 1930. Chirurg **3**, 126 (1931). — *Schilling*: Ber. Tagg nordwestdtsh. Chir. 1930. Chirurg **3**, 126 (1931). — *Siemens*: Arch. f. Dermat. **150**, 1; Virchows Arch. **260**, 1 (1926); Nachtrag: Virchows Arch. **260**, 234 (1926); Dermat. Z. **46**, 168 (1926). — *Starck*: Arch. klin. Chir. **162**, 1, 2. — *Struwe u. Steuer*: Z. Neur. **125**, 4, 5. — *Sudeck*: Ber. Tagg nordwestdtsh. Chir. 1930. Chirurg **3**, 126 (1931). — *Tannhäuser*: Klin. Wschr. **1926**, 944. — *Wolfsohn u. Marcuse*: Klin. Wschr. **49**, 1188 (1912). — *Zondek*: Dtsch. med. Wschr. **11**, 339 (1923). — Die Krankheiten der endokrinen Drüsen. 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1929.