

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin  
[Direktor: Prof. Dr. *Rößle*.])

## Zur Frage des Zusammenhanges zwischen Neurofibromatose (Recklinghausen) und umschriebenem Riesenwuchs.

Von  
**Hans-Joachim Scherer.**

Mit 14 Abbildungen im Text.

(*Eingegangen am 22. Dezember 1932.*)

Es spricht für die innere Berechtigung der hier genannten Fragestellung, daß die meisten vorliegenden Arbeiten, die das Problem berühren, nicht von der Theorie ausgingen, sondern tatsächliche Beobachtungen eines kombinierten Vorkommens von blastomatösen Veränderungen peripherer bzw. intestinaler Nerven mit umschriebenem Riesenwuchs vorbrachten. Auch die vorliegende Studie knüpft an einen vor kurzem zur Beobachtung gekommenen Fall an, der durch seine — soweit ich sehe, in der Literatur noch nicht veröffentlichte — Eigenart geeignet erscheint, manche Seite der bisher recht problematischen Beziehungen in etwas klarerem Lichte erscheinen zu lassen. Denn die Ansichten derjenigen, die bisher diese Frage behandelt haben, stehen sich zum Teil scharf gegenüber. Wird auf der einen Seite (*Lotz*<sup>20</sup>, *Pick*<sup>28</sup>, *Schmincke*<sup>27</sup>, *Schultz*<sup>38</sup>, mit Einschränkung auch *Oberndorfer*<sup>27</sup>) das Wesen der Erscheinung in einer koordinierten Mißbildung erblickt und ein Abhängigkeitsverhältnis gelehnt (mit besonderer Betonung von *Pick*), so wird von anderer Seite (*Brüning*<sup>5, 6, 7</sup>, *Heusch*<sup>14</sup>) eine unbedingte Abhängigkeit im Sinne einer Störung trophischer Nervenfunktionen verfochten — wie gleich hier bemerkt werden mag auf Grund eines gänzlich unzulänglichen Beweismaterials. Bemerkenswertes experimentelles Tatsachenmaterial bringt allein die Arbeit *Timmes*<sup>48</sup>, nach dessen Angaben durch Vagusunterbindung eine hochgradige wohlproportionierte Wachstumssteigerung der nervös abhängigen Abschnitte des Verdauungsschlauchs zu erzielen ist. Und schließlich hat die ganze Fragestellung eine neue Beleuchtung erhalten durch die neuestens von *Masson*<sup>22, 24</sup> und *Rößle*<sup>35</sup> betonte Häufigkeit von Appendixneurinomatosen, die *Masson* dazu führt, in den bisher veröffentlichten Fällen von „Riesenappendices“ nichts weiter als

eine extreme Steigerung dessen zu sehen, was in schwächerer Ausprägung als „muskulo-nervöse Hypertrophie“ der Appendixsubmucosa jetzt als häufiges Vorkommnis erkannt wurde. Mit der Ablehnung der These von der kongenital angelegten Mißbildung der beschriebenen Riesenappendices, „while the influence of an excessive development of the sympathetic nerves on the growth of the other constituents of the appendix appears to be plausible enough“, stellt sich *Masson* ohne weiteres in die Reihe der Autoren, die eine veränderte trophische Einwirkung neurinomatös erkrankter Nerven auf das Gewebe von vornherein als gegeben ansehen.

Gerade dies ist aber die Streitfrage, die hier zur Erörterung steht. Nun ist gewiß die Morphologie nicht imstande, die physiologische und damit letzten Endes nur experimentell bündig zu lösende Frage trophischer Nerveneinflüsse grundsätzlich zu klären. Es hat aber zweifellos der Erörterung hierüber sehr zum Nachteil gereicht, daß man sich bei Unterlassung sorgfältigerer Untersuchung der veränderten Nerven vielfach sehr schiefe Vorstellungen über die Art der Wirkung der Neurinomknoten auf das spezifische Nervengewebe und damit auf dessen Funktion mache. So beruht z. B. ein großer Teil des von *Brüning* und *Heusch* vertretenen hypothetischen Lehrgebäudes auf der Annahme, daß die neurinomatösen Nervenknoten einen Untergang der Nervenfasern und damit eine Lähmung der nervösen Funktion bedingen. Daß diese Annahme — wenigstens als allgemeingültiges Prinzip — falsch ist, soll in dieser Arbeit gezeigt werden.

Mit diesen einleitenden Bemerkungen ist die Problemstellung der vorliegenden Arbeit bereits umrissen: Gibt es lokale Wachstumssteigerungen, die als Folge einer Veränderung der übergeordneten Nerven aufgefaßt werden können, und zwar insbesondere als Folge einer neurinomatösen Veränderung? Wenn ja, wie wirkt diese Erkrankung auf die funktionstragenden Elemente des befallenen Nerven? Stimmen die vorsichtigen Vermutungen, die das morphologische Bild des erkrankten Nerven in bezug auf seine Funktionsänderung nahelegt, in ihrer Beziehung auf das hypothetisch angenommene Abhängigkeitsverhältnis des veränderten Organs überein mit den physiologisch bekannten Tatsachen der Art dieser Nervenfunktion? D. h., verleihen sie damit der Annahme einer solchen Abhängigkeit eine Stütze oder nicht?

In der Richtung dieser Fragestellungen soll die vorliegende Untersuchung orientiert sein. Viele weitere Fragen müssen dabei notwendig nebenbei gestreift werden, ohne daß ihre eingehendere Behandlung im Rahmen dieser Veröffentlichung möglich wäre. Insbesondere vermeide ich die grundsätzliche Auseinandersetzung mit dem gesamten Neurinomproblem an dieser Stelle deshalb, weil sie einer anderen Arbeit auf Grund der Zusammenfassung eines größeren vielgestaltigen Materials von Tumoren des peripheren und vegetativen Nervensystems vorbehalten

bleiben soll. Ebenso gehe ich hier nicht nochmals auf die Frage der Definition des Riesenwuchses und gewisse mit dem Wachstumsproblem überhaupt zusammenhängende Fragen ein, die ich<sup>36</sup> schon in einer früheren Publikation gestreift habe.

Den Ausgangspunkt dieser Untersuchung bildet der Fall eines 53jährigen Mannes, der mit der Diagnose Morbus Recklinghausen, Ulcusperforation? zur Sektion kam (S.-Nr. 1093/32). Die Eigen- und Familienvorgeschichte ist leider wenig ergiebig. Insbesondere ist nichts über ein familiäres Vorkommen von Hauttumoren, abnormen Pigmentierungen usw. vermerkt. Bereits mit 19 Jahren hatte sich Patient wegen einer „Hautschürze“ operieren lassen. Anfang der 20er Jahre sollen die ersten kleinen Hautknoten an beiden Vorderarmen aufgetreten sein. Diese breiteten sich im Laufe der folgenden Jahre allmählich über den ganzen Körper aus, und auch die operierte Hautschürze trat wieder auf. Jetzt sucht der Kranke die Klinik auf wegen Magenbeschwerden, die seit etwa 3 Monaten in Gestalt heftiger schneidender Schmerzen nach dem Essen auftreten. Seit 4 Wochen häufiges Erbrechen.

Bei der Aufnahme befindet sich Patient in schlechtem Ernährungszustande, Haut und periphere Nerven bieten das typische Bild der generalisierten Neurofibromatose (s. Sektionsbefund!), sehr große Hautschürze der rechten Rumpfseite. Hochgradige Thoraxdeformierung infolge starker Linksskoliose der unteren Brustwirbelsäule. Herz, Lungen, Abdomen, Zentralnervensystem ohne wesentlichen Befund. Magennüchternsaft: Freie HCl 15, Gesamtacidität 26; auf Coffein Ansteigen der freien HCl auf 40, der Gesamtacidität auf 50. 3 Tage nach der Aufnahme plötzlicher Kollaps beim Erbrechen und Tod, nachdem schon seit einigen Stunden starke Magenschmerzen bestanden hatten.

Bei der Sektion fand sich einmal das Bild der hochgradigen *Recklinghausenschen* Neurofibromatose in Gestalt zahlreicher linsen- bis walnußgroßer Knoten der Haut, aber auch zahlreicher Nerven der Extremitäten, des Rumpfes und der Eingeweide, bei Freibleiben der intrakraniellen Hirnnervenabschnitte sowie der Wurzelnerven des Rückenmarks. Ferner bestand ein riesiger Hautsack der rechten Rumpfseite von etwa 3facher Lebergöße und ziemlich derber Konsistenz, eine feinfleckige, teils mehr braune, teils mehr bläuliche Pigmentierung fast aller Körperteile, eine schwere Skoliose der Lenden- und unteren Brustwirbelsäule. Die hier interessierenden Befunde sind folgende:

Beide *Vagi*, der linke etwas stärker als der rechte, weisen in ihrem Hals- und oberen Brustteil eine starke diffuse Verdickung bis etwa Kleinfingerdicke, außerdem aber besonders in den über der Bifurkation gelegenen 5 cm ihres Verlaufes starke rosenkranzartige Anschwellungen auf; unterhalb der Bifurkation der Trachea wird die Veränderung viel geringer, die *Vagi* erscheinen von hier ab beiderseits fast normal dick, mit nur vereinzelten kleinsten Knoten. Auch der Grenzstrang des *Sympathicus* weist beiderseits, aber links einwandfrei stärker als rechts, derartige knotige und diffuse Verdickungen auf, ist aber doch viel weniger stark befallen als der *Vagus*. Der *Oesophagus* zeigt in seinem ganzen Verlauf eine hochgradige Verdickung seiner Wand: Diese hat in seinem distalen Drittel stellenweise bis 9 mm Durchmesser, wovon der größte Teil offenbar auf die Muskulatur entfällt. Diese mißt (Ring- und Längs-

muskulatur zusammen) bis 6 mm Dicke \*. Dabei ist das Rohr nicht etwa maximal kontrahiert, sondern besitzt einen Gesamtdurchmesser von 3—4 cm bei einer Lichtungsweite von 1,5—2,5 cm.

Ebenso fiel der Magen durch die außerordentliche Dicke und Derbheit seiner Muskulatur auf, die Wand war in frischem Zustande bis 1 cm dick. Dabei war das Organ nicht etwa kontrahiert, sondern sehr weit. Die Schleimhaut zeigt starke Faltenbildung und ist mit einer dicken Schicht zähen, glasigen Schleims bedeckt. Am Fundus, ganz in Cardianähe, sitzt eine erbsengroße Perforationsöffnung eines Schleimhautgeschwürs, in dessen Bereich die Schleimhaut eigenartig zerfressen und blutig verfärbt erscheint. Ganz in der Nähe dieses einen ein weiterer ähnlicher Oberflächendefekt. Zwei weitere kraterförmige Geschwüre an der kleinen Kurvatur, auch hier ist die Umgebung blutig verfärbt. Am Pylorus eine alte strahlige Schleimhautnarbe, Pylorus selbst stark verdickt. Am Magenfundus einige Verwachsungen mit dem Zwerchfell.

Der ganze übrige Darmkanal war nur enorm gebläht, wies weder Ulcerationen noch Wandverdickungen auf. Nur die Appendix fiel durch ihre Länge und Dicke auf. Die distalen Partien sind bis kleinfingerdick, während die proximalen nur etwa bleistiftdick erscheinen \*\*. Die Wanddicke beträgt etwa 2—3 mm, das Lumen ist bis in die Spitze hinein durchgängig. Das Mesenteriolum ist ebenfalls verdickt, von sehr fester Konsistenz, auf dem Schnitt von grauweißer Farbe und strangartiger Zeichnung. Die Mesenterialnerven weisen im übrigen keine Verdickungen auf. Die übrigen Organe boten außer einer Deformierung und abnormer Kleinheit des linken Leberlappens nichts Besonderes. Hochgradige allgemeine Abzehrung.

In Anbetracht der schon veröffentlichten Fälle von „Riesenwurmfortsätzen“ bei allgemeiner Neurofibromatose (*Oberndorfer, Siegmund*<sup>40</sup> u. a.) konnte mikroskopisch an der Appendix ein diesen Veröffentlichungen entsprechender Befund erwartet werden. Er sei deshalb, und besonders, weil er das völlig andere Verhalten von Magen und Oesophagus in ein klares Licht rücken wird, hier vorweggenommen.

Erscheinen Serosa und Subserosa ohne Veränderungen, so ist die Muskulatur in ihren beiden Lagen auffallend dick (Längsmuskulatur 400  $\mu$ , Ringmuskulatur etwa 800  $\mu$ ); immerhin wird man diesen Befund allein bei der von *Rößle*<sup>38</sup> betonten starken individuellen Variabilität der Wanddicke der Appendix nicht allzu hoch werten. Dagegen bieten die Submucosa und Mucosa hochgradige Veränderungen: Die Muscularis mucosae als geschlossene Lage ist völlig verschwunden, nur ganz vereinzelt finden sich noch Muskelfasern. Auf die Ringmuskulatur folgt nach innen zunächst eine breite Lage kollagenen Bindegewebes, das aber auffällt durch seinen außerordentlichen Reichtum an Nervenbündeln und Ganglienzellen.

\* Als Normalmaße gibt *Schumacher*<sup>39</sup> an: Muscularis 0,5—2,2 mm, Submucosa 300—700  $\mu$ , Mucosa 500—800  $\mu$ .

\*\* Interessanterweise bot ein von *Heine*<sup>11</sup> mitgeteilter Fall von Appendixneurofibromatose denselben Unterschied zwischen distalem und proximalem Abschnitt.

Wenn auch eine spezifische Darstellung der Nervenelemente nicht gelang \*, so kann doch bei der Struktur dieser Gebilde kein Zweifel bestehen, daß Nerven vorliegen: Die Kerne zeigen die typische Struktur der *Schwannschen* Zellen, und das nervöse Gewebe färbt sich zum Unterschied vom umgebenden Bindegewebe nach *van Gieson* gelb, bei *Azan*- und *Masson*-Färbung nicht dunkelblau, sondern mehr stumpfgraublau an. Die stark vermehrten Ganglienzellen des *Plexus submucosus* zeigen gewöhnliche Größe und Gestalt, mit hellem bläschenförmigem Kern und

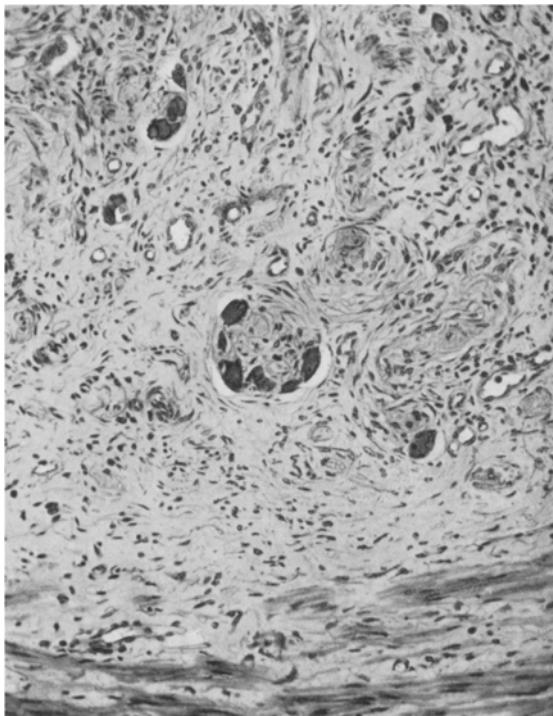


Abb. 1. Ganglienzellenanhäufungen, zum Teil halbmondförmig um Nervenstränge herum angeordnet, in der Submucosa des Wurmfortsatzes. Unten die innerste Schicht der Ringmuskulatur. *Nissl*-Färbung.

großem rundem Kernkörperchen; ihr Plasma weist an der Peripherie feinstäubige, unscharf konturierte *Nissl*-Granula auf. Die vielfach zu sehende feinvakuolige Auflockerung des Plasmas dürfte postmortal bedingt sein. Die ihnen anliegenden hellkernigen „Trabanzellen“ erwecken bei schwacher Vergrößerung den Eindruck von Kapselzellen, ohne daß sich bei näherem Zusehen irgendwo eine Kapsel nachweisen läßt (wie auch *L. R. Müller*<sup>25</sup> betont). Gelegentlich ordnen sich die Ganglienzellen halbkreisförmig um einen der oben beschriebenen Nervenstränge an, wie es Abb. 1 zeigt. Es erinnert dies an die Befunde *Oberndorfers*, nur war in

\* Die Schwierigkeit der Darstellung der spezifischen Nervenstrukturen im Wurmfortsatz wird von *Masson*<sup>24</sup> hervorgehoben, und *Stöhr*<sup>46</sup> betont, daß man selbst am normalen und frischesten Material Nervenfasern sehr oft nicht darstellen kann — um wieviel schwerer an bereits stark kadaverös verändertem Gewebe.

seinem Fall die Nervenzellvermehrung viel reichlicher und demzufolge derartige Bilder viel häufiger und stärker ausgeprägt. Nirgends aber finden sich hier die bei *Oberndorfer* so auffallenden syncytialen Bänder, aus denen *Oberndorfer* eine Entwicklung von Ganglienzellen schloß.

Sind die bisher beschriebenen Bilder als eine hochgradige Hypertrophie des *Meißnerschen* Plexus aufzufassen (auch der *Auerbachsche* weist eine deutliche, aber nicht hochgradige Vermehrung seiner Zellelemente auf), so sind die in den

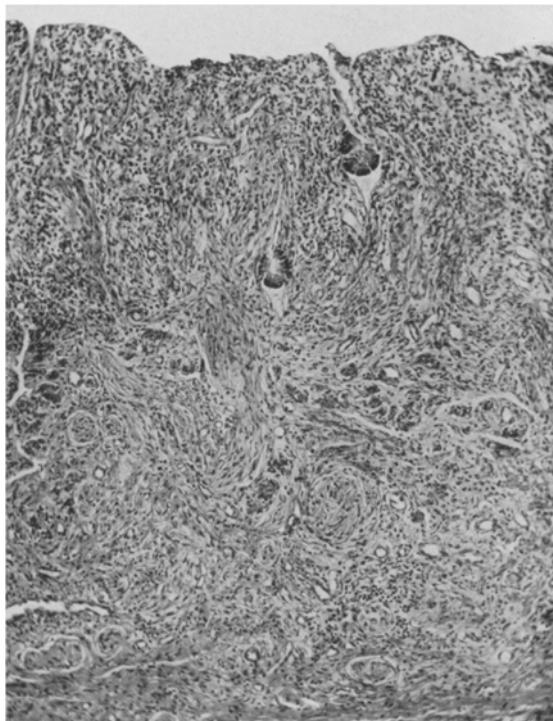


Abb. 2. In die Schleimhaut des Wurmfortsatzes einstrahlendes gewuchertes Nervengewebe. Im unteren Teil der Abbildung auch zahlreiche quergetroffene Nervenzüge. H.-E.-Färbung.

innersten Schleimhautschichten zu findenden Bilder sicher nicht mehr als einfache Hypertrophie an sich vorhandener Strukturen zu deuten, sondern stellen schon mehr eine diffuse geschwulstmäßige Wucherung des Nervengewebes dar. Denn daß es sich bei den hier von unten her in die Schleimhaut einstrahlenden Bündeln (Abb. 2) um solches handelt, ist schon nach dem oben skizzierten färberischen Verhalten recht wahrscheinlich; es wird zur Sicherheit bei genauer Betrachtung der Strukturen (die hier wie überall vor dem färberischen Verhalten entscheiden): Bilder wie sie Abb. 3 zeigt, gleichen zu sehr in allen Einzelheiten den von *Masson*<sup>23</sup> als „lames foliacées“ beschriebenen typischen „plexiformen“ Wucherungen nervösen Gewebes, als daß weitere Beschreibungen dieses Verhaltens noch nötig wären. Geringgradige entzündliche Veränderungen der Schleimhaut in Gestalt umschriebener lymphoplasmocytärer Infiltrate spielen dabei im Gesamtbild eine ganz untergeordnete Rolle, greifen auch nirgends auf die tiefen Wandschichten über.

Dabei lassen die Schleimhautgefäße stellenweise nicht unerhebliche Wandveränderungen im Sinne einer konzentrischen Wandverdickung mit ausgedehntem Ersatz der Muskulatur durch kollagenes Bindegewebe erkennen. Diese erlangen ein prinzipielles Interesse dadurch, daß *Masson* sie als *konstante* Erscheinung in seinen neurinomatos veränderten Wurmfortsätzen beschreibt. Sie gewinnen in diesem Fall ein noch höheres Interesse durch eigenartige Gefäßwandveränderungen im Mesenteriolum. Dieses (makroskopisch so auffallend verdickt) besteht größtenteils aus kollagenen Bindegewebszügen, Fettgewebe mit Zeichen regressiver atrophischer Vorgänge bei stellenweise recht erheblicher Lymphocyt-Plasmazellinfiltration, und zweifellos vermehrten, zum Teil stark fibromatos umgewandelten Nervenstämmen, die fast ausnahmslos von einer auffallend dicken perineuralen Bindegewebeskapsel umschieden sind. Doch fand sich die auf Grund der Befunde anderer Autoren (besonders *Oberndorfer, Lotz-Pick*) erwartete *hochgradige* Wucherung der Mesenterialnerven nicht. Vielmehr erscheint das Ganze als ein stark fibrös verdicktes, zum Teil regressiv verändertes Mesenteriolum. In diesem Gewebe befinden sich Gefäß, deren Eigenart eine kurze Befreiung verdient. Bei einem Gebilde, wie es Abb. 4 zeigt, könnte man im ersten Augenblick zweifeln, ob es sich um ein Gefäß handelt. Man sieht einen Ring von Muskulatur, in dem sich ein Reticulum von kollagenem Gewebe findet, in dessen Maschen vereinzelt epithelartige Zellen eingelagert sind. Aber dieser Zweifel wird beseitigt durch Abb. 5, die ein anderes Gefäß in einer Veränderung zeigt, die als Vorstufe des in Abb. 4 gezeigten Zustandes gedeutet werden muß. Hier unterliegt es bei dem Erhaltensein eines schmalen Lumens keinem Zweifel, daß die eigenartige netzartig aufgelockerte Bindegewebs-Endothelwucherung tatsächlich von der Intima ausgeht. Nur färben sich hier die Fasermaschen im Gegensatz zu dem zuerst dargestellten Gefäß noch nicht mit van Gieson rot (Fibrinfärbung negativ). In den Maschen finden sich noch überall rote und weiße Blutkörperchen. Die Elastica interna ist dabei gut erhalten, die Muscularis dagegen (im Gegensatz zum ersten Gefäß, wo sie geschlossen erhalten ist) durch einwucherndes Bindegewebe vollkommen aufgesplittet. Diese letzte Erscheinung mag vielleicht der „*interstitiellen Sklerose*“ von *Massons* Appendixgefäßen gleichzusetzen sein. Im ganzen dürften diese Befunde in die Klasse der kompensatorisch-hypertrophischen Intimawucherungen nach *Jores*<sup>16</sup> einzureihen

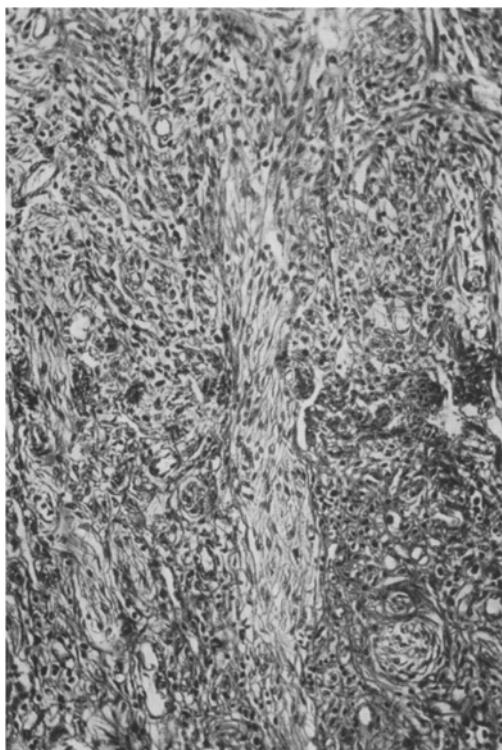


Abb. 3. „*Lame foliacée*“ aus der Schleimhaut des Wurmfortsatzes. Trichromfärbung nach *Masson*.

sein. Ich habe auch schon an dieser Stelle deshalb etwas länger bei den Gefäßveränderungen verweilt, weil sie mir eine grundsätzliche, essentielle Bedeutung

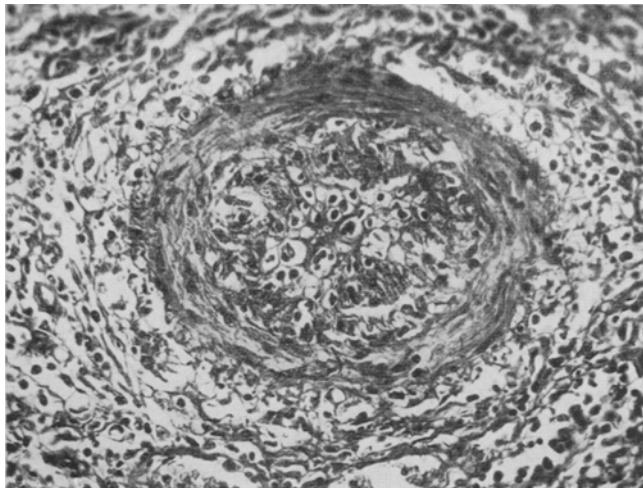


Abb. 4. Völlig verödetes Gefäß aus dem Mesenteriolum des Wurmfortsatzes. Das Lumen durch eine eigenartig netz-maschige Intimawucherung verschlossen. *van Gieson-Färbung*.

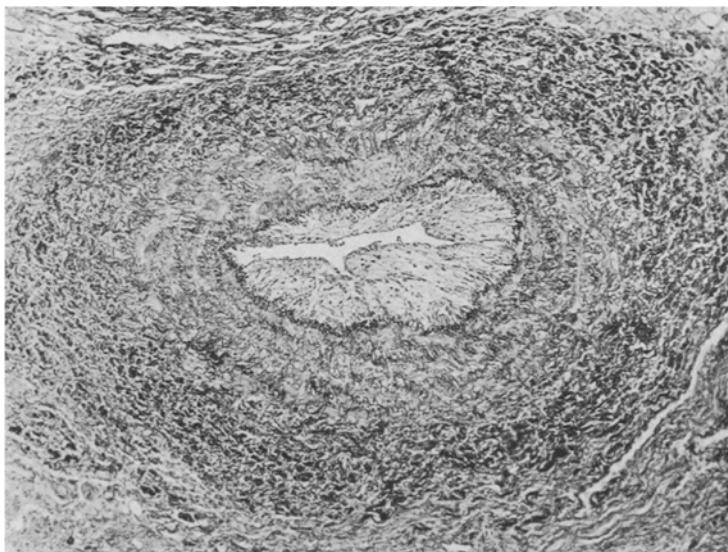


Abb. 5. Früheres Stadium der in Abb. 4, dargestellten Gefäßveränderung aus dem Mesenteriolum. Ein schmales Lumen noch vorhanden, Elastica interna tadellos erhalten. Muskelschicht durch reichlich eingesprengtes Bindegewebe aufgesplittert. *Elastin-van Gieson-Färbung*.

im Rahmen des *Recklinghausen-* und *Neurinomproblems* zu haben scheinen, die bisher zu wenig gewürdigt wurde. Die auffallende Häufigkeit, mit der sich schwere

Gefäßveränderungen in neurogenen Tumoren finden, scheint mir auf primäre Störungen des neurovasculären Apparates hinzuweisen. Eine nähere Begründung dieses Gesichtspunktes werde ich in der späteren Neurinomarbeit geben.

Fasse ich die Appendixveränderungen im Hinblick auf die im Schrifttum vorliegenden Beschreibungen zusammen, so ergibt sich folgendes: Die Volumsvermehrung des Organes ist nur zum Teil bedingt durch Hypertrophie des muskulären Apparates; der größte Teil der Massenzunahme beruht direkt auf der außerordentlich massigen Wucherung nervösen Gewebes, in erster Linie in der Submucosa und Mucosa, während die Hypertrophie des *Auerbachschen Plexus* sich in sehr mäßigen Grenzen hält. In diesem Punkt stimmen alle hierher gehörigen Beobachtungen, sowohl an der Appendix (*Oberndorfer, Schmincke, Schultz, Siegmund*) wie an anderen Darmabschnitten (*Baltisberger*<sup>2</sup>, *Lotz-Pick*, mit Einschränkung auch *Winestine*<sup>50</sup>) untereinander wie mit dem hier beschriebenen Fall überein, so sehr sie sich auch in sonstigen Einzelheiten voneinander unterscheiden mögen. Insbesondere ist der Riesenwuchs der Muskulatur keineswegs konstant, fehlt in manchen Fällen sogar ganz (*Baltisberger, Schmincke, Schultz*). Auch die neurinomatöse Veränderung, bzw. Vermehrung der zugehörigen Mesenterialnerven (besonders ausgeprägt in den Fällen *Lotz-Pick, Oberndorfer, Winestine*) stellt eine inkonstante Begleiterscheinung dar. Diese Tatsachen zeigen zur Genüge, daß ein einigermaßen klares Urteil über eine eventuelle ursächliche Abhängigkeit einer Gewebshyperplasie von der Nervenwucherung aus diesen Fällen \* nicht gewonnen werden kann, da eben keinerlei einheitliche Beziehung zwischen Nervenveränderungen und Gewebswucherung besteht, ja, in einigen Fällen die Massenzunahme des Organs durch die Nervenwucherung allein bedingt ist. So nimmt es auch nicht wunder, daß sich für diese Fälle die meisten Stimmen einem nervösen Wachstums-einfluß gegenüber ablehnend verhalten und mehr eine koordinierte Störung (sei sie anlagebedingt, sei sie erworben, wofür ja besonders *Masson* auf Grund seiner Studien eintritt) annehmen.

Der von *Masson* gemachte Versuch, diese Fälle auch als Folgen entzündlicher Reizung zu erklären, erscheint verfehlt schon angesichts der Tatsache, daß die sicher entzündlich entstandenen zentralen Appendixneurome (s. *Maresch*<sup>21</sup>, entsprechende Beobachtungen in *Ulcera* und *Gallenblase* *Stoerck*<sup>45</sup>, *Husseinoff*<sup>16</sup>) eben ganz andere Bilder darstellen. Vor allem weist aber die in diesen Fällen bestehende Beziehung zum *Morbus Recklinghausen* doch in ganz anderer Richtung.

Genau genommen erlauben die Fälle überhaupt keinen Schluß, weder für noch gegen nervös-trophische Einflüsse. Die Verhältnisse liegen zu unübersichtlich, um eine Klärung dieser Frage heute zu ermöglichen.

\* Das Hauptinteresse dieser Fälle liegt meines Erachtens darin, daß sie unter Umständen isoliert (*Schmincke, Schultz*) und damit sozusagen als monotopische Lokalisation des „*Recklinghausen*“ auftreten, wie sie auch für das Auge von *Nitsch*<sup>23</sup> beschrieben wurde — und wie sie schließlich jedes solitäre Neurinom darstellt.

Ganz anders bei dem Befund, den der Oesophagus und Magen des hier beschriebenen Falles bieten: In beiden Organen ist die Wandverdickung fast ausschließlich bedingt durch hochgradige Hypertrophie der Muskelschichten; zwar erscheint im Magen der *Auerbachsche Plexus* auffallend reich an Ganglienzellen\* und Nervenfasern ziemlich dicken Kalibers, doch kann man rein quantitativ in dieser verstärkten Entwicklung des Plexus eine der Muskelschicht sehr wohl proportionierte Hypertrophie erblicken. Keinesfalls kann hier die Rede davon sein, daß

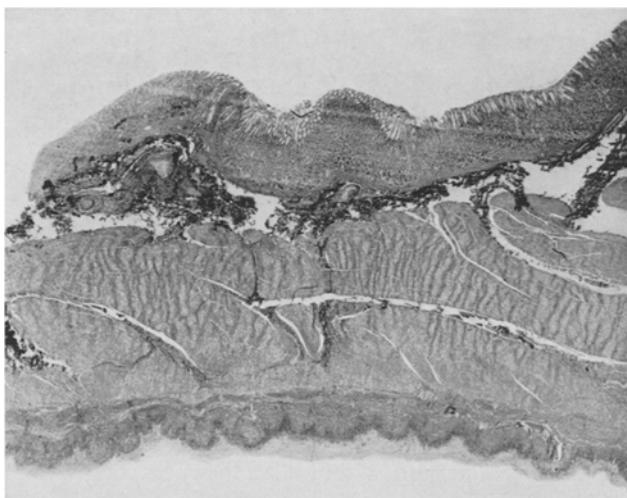


Abb. 6. Querschnitt von der großen Kurvatur des Magens zeigt die hochgradig verdickte, mit Kontraktionsstreifung versehene Muskulatur, sowie die Verdickung und haustrenartige Kontur der Subserosa. *van Gieson-Färbung*.

die Hypertrophie (von einer einigermaßen selbständigen Wucherung kann man überhaupt nicht sprechen) der nervösen Elemente durch ihre Masse irgendwelchen Anteil an der Wandverdickung hätte. Insbesondere zeigen die submukösen Nervenplexus ein absolut normales Verhalten.

Im einzelnen verhalten sich die Magenwandschichten (und zwar einheitlich in allen untersuchten Abschnitten) folgendermaßen: Die Schleimhaut ist in ihrer Dicke, Zahl und Ausbildung der Drüsen, sowie dem Verhalten des interstitiellen Gewebes als völlig regelrecht zu betrachten. Die ziemlich starke Faltenbildung erklärt sich wohl durch den Kontraktionszustand der Muskulatur, jedenfalls stellt sie keine mit den von mir beschriebenen „Riesenfalten“ identische Hyperplasie dar. Die *Muscularis mucosae* ist regelrecht dick, ebenso die *Submucosa*, die vor allem jede Vermehrung ihrer nervösen Elemente vermissen läßt. Die *Muscularis*

\* Die Beurteilung dieser quantitativen Verhältnisse der Nervenapparate des Magens ist erschwert dadurch, daß Größe und Zahl der Ganglienzellen in den verschiedenen Abschnitten in weiten Grenzen wechselt (s. Stöhr<sup>46, 47</sup>); am zahlreichsten sind sie am Pylorus, was Stöhr auf die dort stark entwickelte Muskulatur bezieht.

propria bietet dagegen in beiden Schichten das Bild einer hochgradigen Hypertrophie (s. Abb. 6); an den einzelnen Muskelfasern fällt, abgesehen von der als „Kontraktionsstreifung“ bekannten alternierenden Heller- und Dunkelfärbung und dem gegenüber der Norm etwas größeren Kaliber der Einzelfasern ( $8-12\text{ }\mu$  Dicke) — das aber durch den Kontraktionszustand bedingt sein mag — ein abweichendes Verhalten der Kerne auf. Diese zeigen nicht die regelmäßige langgestreckte Form von Muskelkernen, sondern sind teils mehr rund-oval (s. Abb. 7), teils eigenartig schlauchförmig. Sind diese letzteren Formen meist sehr hell, chromatinarm, so finden sich häufig andere mit eigenartig verklumpten Chromatin-schollen und dabei oft unregelmäßig gezackter Außenkontur. Nicht selten finden

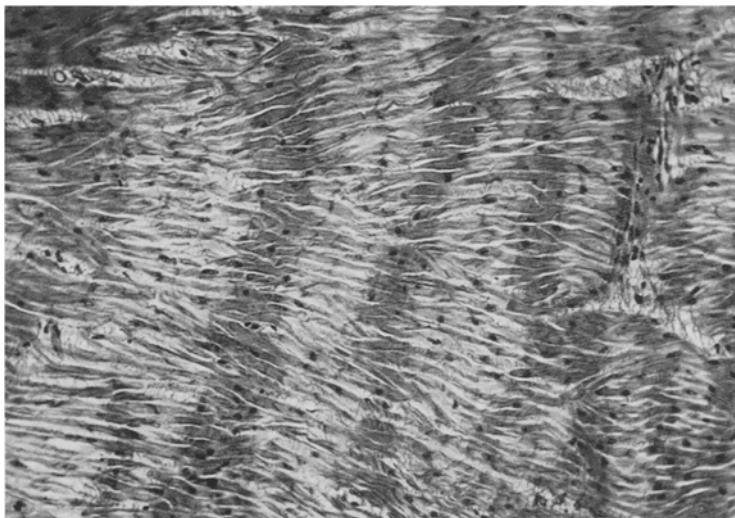


Abb. 7. Magenmuskulatur bei stärkerer Vergrößerung. Kontraktionsstreifung, auffallend dickes Kaliber der Einzelfasern, abnormes Verhalten der Kerne (s. Text).  
van Gieson-Färbung.

sich auch Doppelkerne. Im ganzen also, verglichen mit normaler Magenmuskulatur, ein recht variables Kernbild. Durchzogen sind die Muskelschichten von ziemlich derben Bindegewebssepten, in die, besonders zwischen Längs- und Ringmuskelschicht, reichlich Ganglienzellen und Nervenstämmme eingelagert sind. Ein von der Norm abweichendes Verhalten zeigt endlich noch das subseröse Gewebe: Eine ziemlich dicke, aus derbem kollagenem Bindegewebe bestehende Lage ist nach außen bedeckt von einem sehr lockeren, ödematos durchtränkten, sich mit van Gieson nur unbestimmt grau anfärbenden, zartmaschigen Gewebe, in dem sich vielfach perivasculär, stellenweise aber auch ins Gewebe ausgestreut, Lymphocytenansammlungen finden. Veränderungen an Gefäßen oder nervösen Elementen fehlen. Am auffallendsten ist die eigentümliche haustrenartige Außenkontur (Abb. 6) des subserösen Gewebes. Sie darf wohl mit dem sichtbar starken Kontraktionszustand der Muskulatur in Beziehung gebracht werden. Das übrige Bild der Subserosa ist am besten \* als chronische Perigastritis zu deuten. Die Magenulcera selbst wurden keiner histologischen Untersuchung unterzogen, um das Sammlungs-präparat nicht zu zerstören.

\* Ob bei der Entwicklung dieses immerhin nicht ganz gewöhnlichen Bildes auch noch trophische Störungen mitgespielt haben mögen, muß dahingestellt bleiben.

Die Veränderungen am Oesophagus lassen sich kurz zusammenfassen, da sie im Prinzip denen des Magens völlig entsprechen: Schleimhaut, Muscularis muscosae und Submucosa ohne beschreibenswerte Veränderungen; Ring- und Längsmuskulatur hochgradig verdickt, ohne sonstige erkennbare Veränderungen. Nur finden sich hier in der äußeren Muskellage stellenweise kleinste Neurinomknoten eingelagert (s. Abb. 8, 9), die stellenweise sehr schön den Zusammenhang mit Nerven erkennen lassen. Derartige nur mikroskopisch sichtbare Neurinome des Verdauungstractus

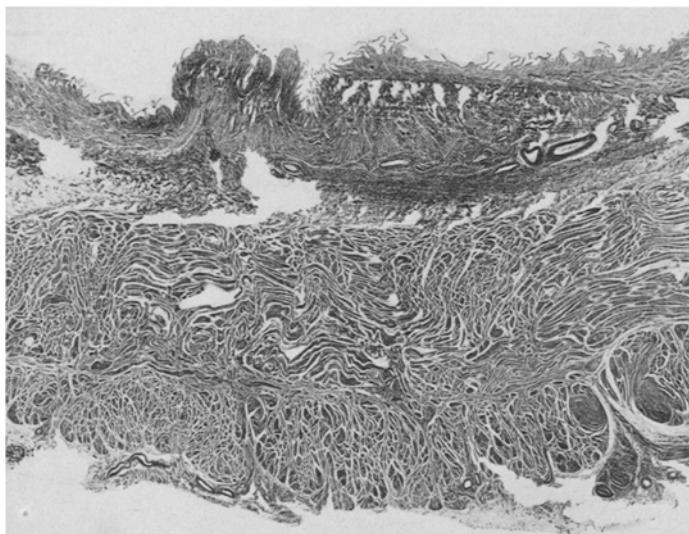


Abb. 8. Querschnitt aus dem unteren Drittel des Oesophagus. Zeigt ebenfalls die ungewöhnliche Verdickung der Muskulatur. Bei a zwei kleine Neurinomknoten. *van Gieson-Färbung.*

sind ja ein bei *Recklinghausen* häufiges Vorkommnis (s. *Herxheimer* und *Roth*<sup>13</sup>). Daß auch sie für die Dickenzunahme der Wandung quantitativ keinerlei Bedeutung haben, braucht nach dem Bilde nicht noch begründet zu werden.

Zusammengefaßt bieten also Magen und Oesophagus das Bild einer hochgradigen hypertrophischen Entwicklung ihrer Muskulatur bei kaum veränderter Schleimhaut. Dabei ist auffallend die Größe des Magens trotz des offensichtlich (Kontraktionsstreifung, Haustrennung der Serosa) starken Kontraktionszustandes seiner Muskulatur; sie legt den Gedanken nahe, daß auch eine mäßige flächenhafte Vergrößerung des Organes vorhanden sein mag. Doch ist eine sichere Entscheidung darüber nicht möglich, ebensowenig am Oesophagus, der ja, wie vorn betont, bei seiner starken Wanddicke auch ein noch recht weites Lumen aufwies.

Daß demnach von einer in erster Linie durch wucherndes Nervengewebe bedingten Wandverdickung, wie sie in allen bisher beschriebenen

„Riesen“-Darmabschnitten mit oder ohne allgemeine Neurofibromatose vorlag, hier nicht die Rede sein kann, erhellt besonders aus dem Vergleich mit dem Wurmfortsatz unseres Falles, der eben diesen bekannten Typus der Wandverdickung zeigte. Daß andererseits unser Magen und Oesophagus keinen „echten“, d. h. in seinen Wandschichten wohlproportionierten, Riesenwuchs darstellen, bedarf gleichfalls keiner weiteren Auseinandersetzung. Es findet sich eine hochgradige Muskelhypertrophie,

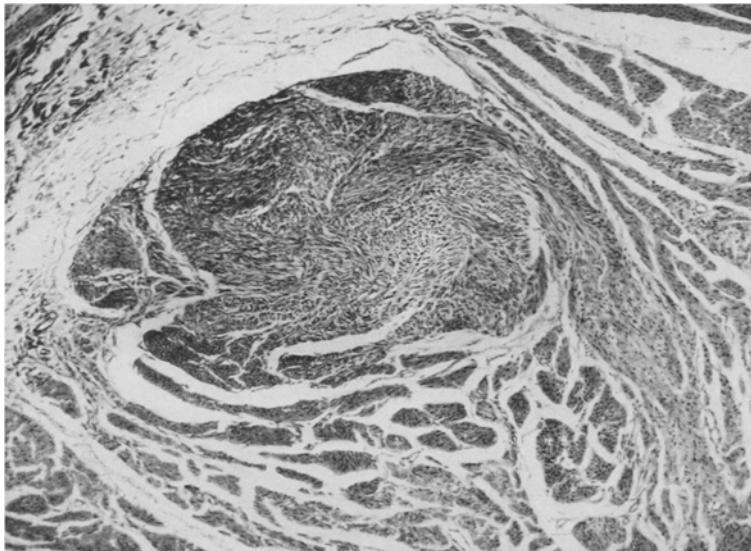


Abb. 9. Ein intramuraler Neurinomknoten der Abb. 8 bei stärkerer Vergrößerung. Man erkennt sehr gut den Zusammenhang mit einem kleinen Nerven. *van Gieson-Färbung.*

ohne daß weder für den Magen noch für den Oesophagus ein Durchtrittshindernis zu finden wäre, das etwa den Gedanken an eine sekundäre Arbeitshypertrophie nahelegen könnte. Will man nicht auf die stets unbeweisbare Annahme kongenitaler Anlage zurückgreifen, so würde die Ursache rätselhaft bleiben, wenn sich nicht unter Berücksichtigung der Angabe *Timmes*<sup>48</sup>, daß Vagusligatur zur Wachstumssteigerung führt, die Aufmerksamkeit in erster Linie auf die in unserem Fall so ausgesprochene Veränderung der Vagi lenken würde. Denn es läßt sich sehr wohl daran denken, daß, wie *Lotz* vermutet, die Neurinomknoten nach Art einer Ligatur auf den befallenen Nerven wirken. Damit ist freilich noch nichts darüber gesagt, wie sich beides auf den Nerven auswirkt, denn *Timme* macht hierüber keine Angaben. Soll unsere Erklärung der Oesophagus-Magenveränderung durch die Vagusneurinomatose aber mehr sein als ein bloßer Analogieschluß unter Berücksichtigung des *Timmeschen* Experimentes, so kommt es darauf an, ob die physiologisch bekannten

Tatsachen über die Wirkung verminderter oder gesteigerter Vagusfunktion auf die Muskulatur des Verdauungskanals geeignet sind, diese Erklärung zu stützen; d. h. die Hauptfrage ist also: führen die Neurinomknoten im Nerven zu einer Zerstörung seiner leitenden Elemente und damit zu einem funktionellen Ausfall oder nicht? In der Literatur wird diese Frage vielfach bejaht (s. die Zusammenstellung von *Heusch*), freilich mehr hypothetischen Annahmen zuliebe, als auf Grund tatsächlicher Untersuchungsbefunde. Da zahlreichen physiologischen Beobachtungen (Schrifttum s. *Klee*<sup>18</sup>, *Plenk*<sup>31</sup>) zufolge *Vagusreizung* zu einer starken *Steigerung* der motorischen Vorgänge am Magen führt, so würde sich eine solche elektive Hypertrophie gerade des motorischen Erfolgsorganes,



Abb. 10. Auseinanderweichen der Markscheiden in den knotigen Verdickungen des Nerven. Bei a unverdickter Nervenabschnitt mit normal dichten Markscheiden. Bei b ist der Nerv nur tangential getroffen, wodurch ein Ausfall von Markscheiden vorgetäuscht wird.  
Spielmeyers Markscheidenfärbung am Gefrierschnitt.

wie sie hier vorliegt, schwer durch eine *Vaguslähmung* als Folge der Neurinomknoten erklären lassen. Liegen doch umgekehrt gerade aus der menschlichen Pathologie nicht wenige Beobachtungen (s. *Glas*<sup>9</sup>, *Heyrowsky, Lehmann*<sup>19</sup>, *Pollitzer*<sup>33</sup>, *Starck*<sup>44</sup>) vor, wo *Vagusatrophie* (infolge Druckes durch Tumoren, vergrößerte Drüsen usw.) zu einer Dilatation und Wanderschlaffung des Oesophagus und Magens führten, so daß bereits der Versuch gemacht wurde, das durch Insuffizienz des motorischen Apparates zu erklärende Krankheitsbild des *Cardiospasmus* überhaupt auf derartige Vagusschädigungen zurückzuführen (Schrifttum und Kritik dieser Anschauungen s. *Lehmann*<sup>19</sup>). Demnach würde sich die hier vorliegende Muskelhypertrophie sehr wohl durch einen chronischen *Reizzustand* des Vagus, aber niemals durch seine Lähmung erklären lassen. Da eine grundsätzliche Klarstellung der Frage: *Wie wirkt die neurinomatöse Verdickung auf die Nervenelemente?* nicht nur für diesen Fall, sondern für viele ähnliche Fragestellungen in anderen Fällen von allgemeinem, prinzipiellem Interesse ist, gehe ich hier ausführlicher darauf ein.

Untersucht man die rosenkranzartigen Verdickungen — und nur diese als die am Vagus und Sympathicus unseres Falles vorherrschende Form interessiert in diesem Zusammenhang\* — der Nerven unseres Falles, so ergibt sich mit großer Regelmäßigkeit an den verschiedensten untersuchten Nervenstämmen immer wieder das gleiche Bild, wie es durch Abb. 10 veranschaulicht wird. Wenn man hier sieht, in wie großen Abständen voneinander die Markscheiden in einem verdickten Nervenabschnitt ziehen, so kann man freilich bei einer an die Schnittebene des Präparates gebundenen flächenhaften Betrachtungsweise zu der Ansicht kommen, daß hier viele Markscheiden „fehlen“, denn im normalen Nerven liegen sie ja dicht aneinander. Die allein mögliche *räumliche* Umdeutung eines solchen Präparates läßt es aber als selbstverständlich erscheinen, daß in dem (durch die Wucherung der *Schwannschen Elemente*) stark vergrößerten *Querschnitt* des Nerven, die auseinander gedrängten Fasern naturgemäß im Einzelpräparat *verhältnismäßig* vermindert erscheinen müssen, was aber keineswegs eine *wirkliche* Verminderung beweist. Gerade ein Bild, wie es Abb. 10 zeigt, ist hier sehr lehrreich: man sieht förmlich, wie die an der unverdickten Stelle des Nerven normal dicht liegenden Markscheiden im Knoten auseinanderweichen. Wenn dann an einer folgenden Einschnürung keine Fasern vorhanden sind, so besagt das nicht etwa, daß sie in dem Knoten untergegangen sind, sondern hier ist offenbar die „*Einziehung*“ nur tangential angeschnitten und deshalb nur gewuchertes Perineurinom getroffen. Dies geht aus dem (in der Abb. 10 nicht mehr dargestellten) weiteren Verlauf des Nerven, in dessen folgenden Knoten sich wieder reichlich Markfasern finden, einwandfrei hervor. Es ist also aus diesen Bildern kein Beweis dafür herzuleiten, daß die Nervenfasern in den Knoten eine Verminderung erfahren müssen. Ein ganz sicheres Urteil über die quantitativen Verhältnisse ist natürlich schwer zu gewinnen. Die Tatsache, daß, wie sich in Abb. 10 eindeutig zeigt, die Nervenfasern in den internodulären Abschnitten keineswegs vermindert erscheinen, spricht im Zweifelsfalle unbedingt gegen einen nennenswerten Untergang der Markscheiden bei dieser Art und in diesem Stadium der Knotenbildung — das allein ja für unsere Frage in Betracht kommt.

Was ergibt weiterhin die *qualitative* Analyse der veränderten Nerven? Ihre Beurteilung kann nur mit großer Vorsicht erfolgen, da gerade bei den feinen Strukturveränderungen der Nervenfasern Unsicherheit darüber herrscht, was intravital und postmortal ist. Der weitaus sicherste Maßstab wäre der Nachweis von *Abbauprozessen*, und so wäre zunächst, wie überall, wo nervöses Gewebe in größerem Maßstabe untergeht, ein Fettabbau in den befallenen Nerven zu erwarten. Davon ist aber nirgends

\* Auf die größeren, exzentrisch am Nerven sitzenden Solitärknoten der Neurofibromatose (s. auch Abb. 14), in denen ganz andere Verhältnisse vorliegen, gehe ich nicht hier, sondern in der späteren Neurinomarbeit ein.

etwas nachzuweisen. Es findet sich auch nicht die Spur feintropfiger Verfettung in den *Schwannschen* Zellen, geschweige denn ein so massiver Fettabbau, wie wir ihn als ganz gewöhnlich bei sekundären Nervendegenerationen kennen.

Das Markscheidenbild zeigt nun an der Mehrzahl der erhaltenen Markscheiden geradezu ideale Fischgrätenstrukturen, wie aus Abb. 11 hervorgeht. Ballonartige Aufreibungen der Markscheiden finden sich nur ziemlich vereinzelt. Bei dem Fehlen sonstiger sicherer Zeichen eines Markscheidenunterganges (Zerbröckelung der Markscheiden, Markballenbildung, Fettabbau) möchte ich sie mit allergrößter Wahrscheinlichkeit

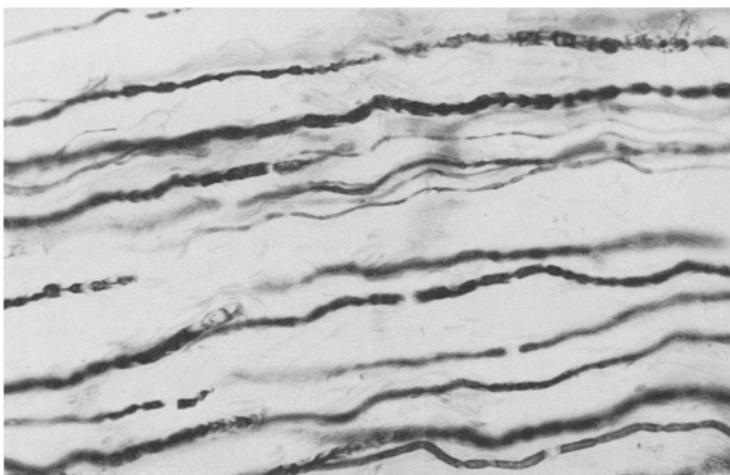


Abb. 11. Markscheidenbild aus einem Neurinomknoten bei stärkerer Vergrößerung zeigt die tadellos erhaltenen Fischgrätenstrukturen der normalen Markscheide. In der Mitte des Bildes dünn myelinisierte („vegetative“) Fasern. *Spielmeiers* Markscheidenfärbung.

für postmortal bedingt halten. Ob die in Abb. 11 zu sehenden sehr dünnen, strukturlosen Markscheiden als „atrophierend“ aufzufassen sind (s. *Spielmeyer* <sup>42</sup>), ist zum mindesten mehr als zweifelhaft; kennen wir doch gerade im vegetativen System das Vorkommen dünn myelinisierter Fasern als charakteristisch.

Das *Bielschowsky*-Bild endlich zeigt eine große Anzahl von Achsenzylindern, die ihrer Zahl nach etwa der der erhaltenen Markscheiden entsprechen dürften. Es fällt aber schon bei schwacher Vergrößerung (Abb. 12) auf, daß sich völlig „normale“, d. h. dünne, scharf konturierte Fasern von gleichmäßigem Kaliber nur in geringer Zahl finden; es überwiegen die Achsenzylinder, die teils zahlreiche ösenförmige Aufreibungen in ziemlich regelmäßigen Abständen voneinander, teils eine deutliche Verbreiterung (und dabei Aufhellung mit verminderter Schärfe der Konturen) mit gelegentlichen etwas stärkeren Anschwellungen zeigen.

Immersionsvergrößerung (Abb. 13) zeigt, daß sowohl in den kleinen wie den größeren Aufreibungen eine Aufsplitterung, ein Auseinanderweichen der den Achsenzylinder zusammensetzenden Neurofibrillen vorliegt.

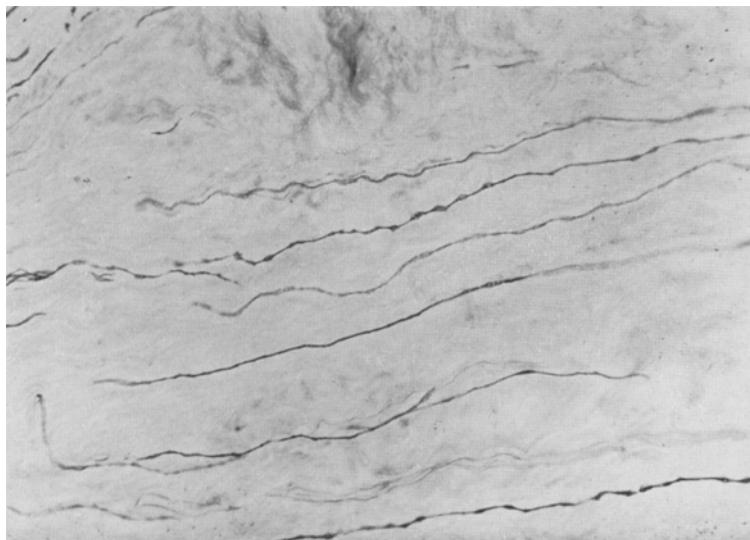


Abb. 12. Achsenzylinderbild eines Nervenknotens. Ein Teil der Achsenzylinder mit zahlreichen ösenförmigen Aufreibungen. *Bielschowsky*-Färbung, Pyridin-Essigsäuremodifikation.

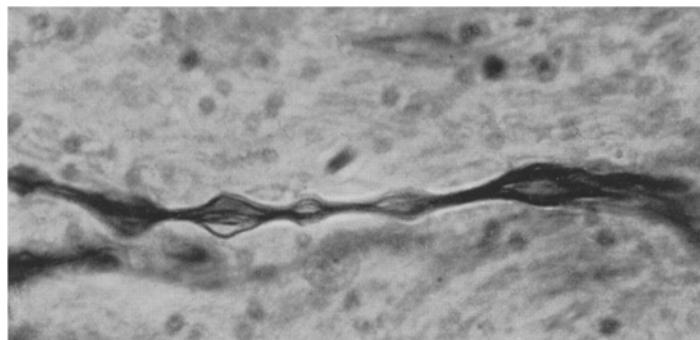


Abb. 13. Die ösenförmigen Aufreibungen der Achsenzylinder bei Immersionsvergrößerung. Man sieht das Auseinanderweichen der Neurofibrillen. *Bielschowsky*-Färbung. Pyridin-Essigsäuremodifikation.

Der Befund ist als solcher völlig deutlich. Schwieriger ist seine Deutung. Es ist verlockend hier etwas Ähnliches zu sehen, wie die bekannten „Torpedo“-Aufreibungen der Purkinje-Axone, die ja ebenso wie die Cajalschen Wachstumskugeln (s. *Spielmeyer*<sup>43</sup>) vielfach auch als

sog. „Widerstandsreaktion“ gedeutet wurden: Gerade hier im neurinomatösen Nervenknoten, wo sich der Gedanke eines Druckes des Tumorgewebes auf die Nervenfasern allzu sehr aufdrängt, ist diese Deutung sehr naheliegend. Es ist dies aber selbstverständlich nicht mehr als eine Erklärungsmöglichkeit, die freilich an Wahrscheinlichkeit gewinnt durch die Tatsache, daß im periphersten, *nicht* neurinomatös veränderten Vagus die Fibrillen *keine* solche Bilder zeigen. Aber abgesehen davon, daß man auch an postmortale Einflüsse denken muß, sagt uns die Erscheinung vor allem nichts darüber aus, ob wir in ihr den Anfang eines irreversiblen, zum Untergang der betreffenden Fasern führenden Vorganges zu sehen haben oder nicht. Ich möchte die Frage mit der gebotenen Vorsicht verneinen: Einmal spricht gegen eine schwere Schädigung der Achsenzyylinder das oben geschilderte gute Erhaltenbleiben der Markscheiden (die ja nach den Erfahrungen der allgemeinen Neurohistologie stets hinfälliger sind als die Achsenzyylinder); zum andern sind ebenso wenig wie an den Markscheiden diejenigen Bilder an den Achsenzylinern zu beobachten, die als *sichere* Erscheinungsphasen ihres Unterganges bekannt sind (Zerbröckelungen, Spiralenbildung, Unterbrechungen der Kontinuität). Eher wäre bei der Ähnlichkeit der Bilder mit den bei Regeneration bekannten an regenerative Vorgänge zu denken, wie sie ja gerade in Neurinomknoten von *Bielschowsky*<sup>29</sup> beschrieben wurden. Doch paßt dazu nicht das Gesamtbild, zudem sind die Ösen nirgends endständig. Und daß es ein von vielen Beobachtern gemachter Fehler ist, aus diesen Bildern *allein* auf Regeneration zu schließen, ist mit Nachdruck von *Spatz*<sup>41</sup> in seinem Referat über diese Fragen betont worden \*.

Zusammengefaßt läßt sich also nur sagen: Auch die qualitative Analyse der Nervenveränderungen gibt nach keiner Richtung hin ein sicheres Anzeichen für einen nennenswerten Untergang von Nervenelementen. Mag man das Fehlen eines Fettabbaues in dem Sinne deuten wollen, daß der Prozeß schon zum Stillstand gekommen sei (was wenig wahrscheinlich ist), oder mag man das Ganze als einen jener im Zentralnervensystem bekannten eigenartigen „atrophisierenden“ Prozessen analogen Vorgang annehmen (bei denen ja auch das langsame unsichtbare, völlig „spurlose“ Verschwinden der Nervensubstanz charakteristisch ist) — diese und noch viele andere Deutungen wirken doch höchst unbefriedigend und konstruiert gegenüber der sicheren Feststellung, daß wir eine *morphologisch* faßbare schwere Schädigung des Nerven *nicht* nachweisen können. Denn, wieweit die Axonaufreibungen als Schädigung aufzufassen sind, muß nach dem oben Gesagten zumindestens offen gelassen werden.

\* „Endformationen sind noch kein Beweis dafür, daß eine Neubildung von Fasern, eine Sprossung, stattgefunden hat.... Wir wissen, daß Endauftreibungen, Ringbildungen usw. ohne jede Spur einer Neubildung auftreten können.“

Komme ich von diesen allgemeinen Feststellungen<sup>7</sup> auf die hier speziell interessierende Fragestellung zurück, so ist entscheidend die Feststellung, daß das Markscheidenbild des *distalsten* Vagusabschnittes absolut keinen schweren Markscheidenausfall erkennen läßt: Abb. 14 zeigt einen in Höhe des unteren Oesophagusdrittels liegenden Abschnitt des Nerven, an dem keinerlei Markscheidenausfälle sichtbar sind (das Verhalten der Fasern in dem dem Nerven exzentrisch ansitzenden kleinen Neurinom ist hierbei nicht von Belang), und ebenso zeigt das *Biel-schowsky*-Bild dieses Abschnittes nach Zahl und Struktur völlig normale



Abb. 14. Vagus im untersten Drittel des Oesophagus: die Markscheiden im Nerven in normaler Dichte erhalten, keine sekundäre Atrophie. Exzentrisch am Nerven ein kleiner Neurinomknoten, in den sich eine Anzahl von Markscheiden verliert. Markscheidenfärbung nach *Spielmeyer*.

Fibrillenverhältnisse; selbst die im Knoten vorhandenen Aufreibungen fehlen hier: die Neurinomknoten haben also auch im Vagus *keine* Atrophie herbeigeführt.

Das morphologische Bild erlaubt also in funktioneller Richtung mit Sicherheit jedenfalls den einen negativen Schluß, daß kein Anhaltspunkt für eine *Herabsetzung* der Vagusfunktion gegeben ist. Ob die Neurinomknoten nun als *Reiz* auf den Nerven gewirkt haben, darüber kann das histologische Präparat natürlich keinen Aufschluß geben; vielleicht lassen sich die als sog. „Widerstandsreaktion“ der Axone geltenden Aufreibungen so deuten, aber irgendwelche sicheren Folgerungen sind daraus natürlich nicht zu ziehen. Ich verzichte an dieser Stelle auf eine weitere Erörterung dieser funktionellen Seite der Frage, die im Schrifttum schon eine äußerst breite hypothetische Erörterung erfahren

hat\*. Erschwert wird jede ins einzelne gehende physiologische Erklärung ja auch dadurch, daß wir in dem uns interessierenden System einen eigenen autonomen Nervenapparat vor uns haben, dessen Tätigkeit reguliert wird durch ein übergeordnetes Antagonistenpaar. Es ist hier zu bemerken, daß ja auch der Sympathicus neurinomatös verändert war und es vielleicht willkürlich erscheinen könnte, hier den Vagus so in den Vordergrund zu stellen. Es sind dabei für mich folgende Überlegungen maßgebend: 1. Die makroskopischen Veränderungen des Vagus waren wesentlich stärker als die des Sympathicus; daher ist auch ihre *Wirkung* auf den Nerven (ganz gleich wie man sie sich denken mag) im Zweifelsfalle auf den Vagus stärker als auf den Sympathicus zu denken. 2. Das morphologische Bild spricht unbedingt *gegen* eine Lähmung \*\*, schließt eine Reizwirkung aber nicht aus: Auf Grund der physiologischen Tatsachen ist die Muskelhypertrophie sehr wohl durch Vagus-, nicht aber durch Sympathicusreizung erkläbar. 3. Für den Vagus spricht im Zweifelsfalle das Experiment *Timmes*. Wenn auch ein strikter *Beweis* für diesen physiologischen Zusammenhang naturgemäß in diesem Falle nicht zu erbringen ist, so ist es nach alledem doch zumindestens wahrscheinlich, daß wir die Ursache der Hypertrophie der Magen-Oesophagussmuskulatur in einer chronischen Steigerung des Vagotonus durch die Neurinomknoten zu sehen haben.

Hier ist die im Schrifttum zu findende Angabe von Interesse, daß bei Neurofibromatose tabesartige gastrische Krisen beobachtet wurden (*Henneberg*<sup>12</sup>, auch *Maas*), die die Autoren als Folge der vermuteten neurinomatösen Vagus-Sympathicusveränderungen deuteten. Über eine spätere Autopsie dieser Fälle ist mir nichts bekannt, doch läßt unser Fall rückblickend die Vermutung zu, daß diese Erklärung das Richtige getroffen haben mag. Das Vorliegen multipler Magenulcera und der Tod durch Ulcusperforation ist in unserem Falle ein reizvolles Beispiel für die neurogene Ulcusentstehung (s. besonders *v. Bergmann, Rößle*<sup>34</sup>).

Wie aber die nähere physiologische Analyse der neurogenen Ulcusentstehung noch auf viele Schwierigkeiten stößt (Schrifttum s. *Hauser*<sup>10</sup>), ebenso ist auch für unseren Fall nur das eine zu sagen, daß bei aller Wahrscheinlichkeit der neurogenen Entstehung der Wandhypertrophie

\* Eine Auseinandersetzung mit der von *Brüning, Heusch* u. a. vertretenen Auffassung des ganzen Morbus Recklinghausen als einer sympathischen Systemerkrankung behalte ich mir für die Neurinomarbeit vor. Es genügt hier, darauf hinzuweisen, daß allein die (von *Brüning* selbst erwähnte!) häufige Beteiligung des Vagus beim Recklinghausen seiner Behauptung, dieser sei eine ausgesprochene Geschwulstbildung der sympathischen Bahnen, direkt widerspricht. Eine so gewaltsame Vereinfachung des Problems tut den klaren Tatsachen Gewalt an. Klinischerseits ist eine völlige Zurückweisung der *Brüning-Heuschschen* Hypothese als jeder tatsächlichen Unterlage entbehrend bereits von *Lehmann* erfolgt.

\*\* Womit die denkbare Möglichkeit eines *relativ* gesteigerten Vaguseinflusses durch Sympathicuslähmung hinfällig wird.

der befallenen Organe noch zahlreiche Fragen offen bleiben. Einmal ist unklar, warum hier nur die Muskulatur, nicht aber die Schleimhaut auf den angenommenen Vagusreiz angesprochen hat, während sie in den experimentellen Fällen *Timmes* auch gewuchert gewesen sein soll. Ebenso hört in unserem Fall die Hypertrophie am Pylorus auf (die weiter distal liegenden Darmabschnitte erweisen sich auch histologisch als völlig unverändert), während bei *Timme* auch der Dickdarm vergrößert gewesen sein soll (dessen Innervation durch den Vagus allerdings noch keineswegs bewiesen ist). Ferner fragt sich, ob man die Ursache dafür, daß trotz der Häufigkeit einer Vagusbeteiligung beim Morbus Recklinghausen noch keine derartigen Fälle von Muskelhypertrophie beschrieben wurden, nur in einer mangelnden Beobachtung \* der (vielleicht schwächer ausgesprochenen) Veränderung suchen soll, oder ob diese Erscheinung tatsächlich eine so große Seltenheit ist.

Letzteres könnte (ebenso wie die Unterschiede den *Timmeschen* Beobachtungen \*\* gegenüber) keinesfalls gegen das Vorliegen des angenommenen Zusammenhangs in unserem Fall ins Feld geführt werden. Denn es muß hier nochmals betont werden, daß wir das Wie der Wirkung ja in keiner Weise übersehen können und daß — um nur eine denkbare Möglichkeit anzudeuten — in anderen Fällen eine stärkere Mitbeteiligung des Sympathicus durch Reizwirkung auch auf diesen das Antagonistenverhältnis wieder ins Gleichgewicht bringen und damit eine einseitige Vaguswirkung (wie sie in unserem Fall wegen der viel stärkeren Neurinomatose des Vagus wahrscheinlich ist) hinfällig machen könnte. Auch ist natürlich zu berücksichtigen, daß die Wirkung des Neurinomgewebes auf die Nervenfasern in anderen Fällen möglicherweise eine andere ist; daß eine mehr fibromatöse Komponente doch zu einer Atrophie der Fasern führt (wie es ja von *Pick-Bielschowsky, Kirch*<sup>17</sup> u. a. für die Solitärknöten angenommen wurde), und damit alle in unserem Falle möglichen Rückwirkungen auf das Erfolgsorgan geändert werden.

Mit anderen Worten: Die bekannte unerschöpfliche Variabilität in bezug auf Lokalisation, Qualität und Quantität der Veränderungen des Morbus Recklinghausen läßt schon von der Grundkrankheit aus gesehen geradezu erwarten, daß die Rückwirkungen auf die abhängigen Organe von Fall zu Fall wechseln mögen. Sorgfältiges Studium jedes einschlägigen Falles und darauf aufgebaute vergleichende Analyse eines größeren Materials wird hierin später vielleicht noch in manchen Punkten Klarheit bringen.

Auch müssen wir, wie ich<sup>36</sup> schon an anderer Stelle für ähnliche Fragestellungen betont habe, mit einer von Fall zu Fall wechselnden „Resonanz“ des Erfolgsorgans

\* Bei *Chiari*<sup>8</sup> finden sich zwar Fälle kombinierter Pylorus- und Oesophagusmuskulaturhypertrophie angegeben, doch wird nichts Näheres über gleichzeitige Nervenveränderungen berichtet, sondern das Ganze als angeboren gedeutet. Und *Heine*<sup>11</sup> erwähnt in einem *Recklinghausen*-Fall eine Verdickung der Magenwand im Pylorusteil, aber ohne nähere Angaben, insbesondere über die Vagi.

\*\* Hier könnte vielleicht erklärend, abgesehen von der *Art*, besonders der *Ort* der Reizsetzung eine Rolle spielen: Bei *Timme* der unterste Vagus, direkt in Cardiahöhe, und ausschließlich der Vagus, bei uns besonders Hals- und oberer Brustteil der Vagi, dazu auch Veränderungen der Sympathici, wenn auch weit schwächerer Natur.

(in Anlehnung an die bekannten Untersuchungen von *Weiß*<sup>49</sup>) rechnen und nicht einfach ein starres allgemeingültiges Abhängigkeitsverhältnis zwischen Reiz und Wirkung als gegeben annehmen.

Irgendeinen neuen Gesichtspunkt für die vielumstrittene Frage, ob in solchen Fällen direkte „trophische“ Nerveneinflüsse auf die Zelle anzunehmen seien oder ob die Wirkung den Umweg über das Gefäßsystem (via Hyperämie = bessere Gewebsernährung) nähme \*, vermag der Fall nicht zu liefern. Ich beschränke mich deshalb auf die Feststellung, daß auf dem Boden der ganzen obigen Darlegungen am wahrscheinlichsten eine „funktionelle Hypertrophie“ infolge eines chronischen Reizzustandes des die Motorik antreibenden Nerven des Magens erscheint. Bei der Kürze des klinischen Aufenthaltes unseres Patienten liegen physiologisch-klinische Untersuchungsergebnisse in dieser Richtung nicht vor, womit sich jede weitere Erörterung der hierliegenden Probleme erübrigt.

Fasse ich die Hauptergebnisse dieser Studie zusammen, so soll dies betont unter Trennung des tatsächlich Festgestellten von dem auf dem Wege gedanklicher Beweisführung Erschlossenen geschehen. Die *feststehenden Ergebnisse* sind:

1. Ein Fall von Neurofibromatose bietet neben einer vorwiegend durch massive Wucherung submukösen Nervengewebes bedingten starken Appendixvergrößerung eine mächtige Wandverdickung von Magen und Oesophagus, die nicht in Wucherung nervöser Elemente besteht, sondern eine reine Muskelhypertrophie mit quantitativ entsprechender Vermehrung nervöser Elemente darstellt. Es tritt demnach neben die erste, schon durch mehrfache Beobachtungen bekannte Form „neurinomatöser“ Riesenbildungen des Verdauungskanals eine zweite, noch nicht beschriebene, die allein auf Muskelhypertrophie beruht. Im gleichen Falle findet sich eine starke neurinomatöse Veränderung beider Vagi bei viel schwächerer der Sympathici.

2. Die verbreitete Anschauung, daß die Verdickungen und knotigen Auftreibungen in der Kontinuität neurinomatös veränderter Nerven zu einer Schädigung und Zerstörung der Nervenfasern führen, trifft jedenfalls für unsere Beobachtung *nicht* zu. Es handelt sich nur um eine Auseinanderdrängung der Fasern, ohne daß Anhaltspunkte für einen Untergang oder eine irreversible Schädigung der funktionstragenden Nervenelemente bestünden. Die einzige feststellbare Veränderung sind häufige ballonartige Auftreibungen der Achsenzylinder innerhalb der Knoten, die nicht als eine nennenswerte Läsion angesehen werden können.

Die hierzu gegebenen *Erklärungsversuche* bewegen sich in folgender Richtung:

\* *Pollak*<sup>32</sup> lehnt diese Fragestellung mit Recht ab, weil es sich hier um untrennbar verkoppelte Vorgänge handele.

a) Experimentell ist eine Wachstumssteigerung des Magens durch Vagusligatur beschrieben.

b) Der Vagus ist der die Motorik antreibende Nerv des Verdauungs-kanals (wenigstens seines oberen Teiles, um den es sich hier handelt).

c) Diese Tatsachen legen in einem Falle, der bei (durch andere Ursachen nicht erklärbarer) elektiver Hypertrophie der motorischen Apparate des Oesophagus und Magens starke neurinomatöse Verände-rungen beider Vagi bot, die Erklärung nahe, daß eine chronische Vagus-reizung ursächlich in Frage kommt.

d) Die oben unter Punkt 2 genannten morphologischen Verhältnisse in neurinomatös veränderten Nerven widersprechen dieser Annahme zum mindesten nicht. Die Deutung der Achsenzyllinderaufreibungen als reaktive Bildungen legt vielmehr auch von dieser Seite der Betrachtung her den Gedanken einer Reizwirkung nahe.

e) Nachdem für die unter Punkt 1 genannten „neurinomatösen“ Riesenorgane die Frage nervöser Wachstumseinflüsse bisher in der Literatur ergebnislos erörtert wurde, erfährt sie demnach durch die hiermit erstmals gemachte Beobachtung eine Stütze im positiven Sinne. Damit darf auch für diese Fälle die Annahme trophischer Wirkung der gewucherten Nerven mehr in Betracht gezogen werden als bisher. Der Fall darf als das erste Analogon der menschlichen Pathologie zu den Timmeschen Tierexperimenten gelten.

### Schrifttum.

- <sup>1</sup> *Adrian*: Über Neurofibromatose und ihre Komplikationen. Bruns' Beitr. **31** (1901). — <sup>2</sup> *Baltisberger, W.*: Ein Fall von Ranken Neurom im Mesenterium des Dünndarms. Beitr. path. Anat. **70** (1922). — <sup>3</sup> *Bergmann, G. v.*: Funktionelle Pathologie. Berlin 1932. — <sup>4</sup> *Boeke, I.*: De- und Regeneration des peripheren Nervensystems. Dtsch. Z. Nervenheilk. **115** (1930). — <sup>5</sup> *Brüning, F.*: Nerven-lähmung und Nervenreizung in ihrer Bedeutung für die Entstehung trophischer Gewebsveränderungen. Klin. Wschr. **1** (1922). — <sup>6</sup> *Brüning, F.*: Die trophische Funktion der sympathischen Nerven. Klin. Wschr. **2** (1923). — <sup>7</sup> *Brüning, F.* u. *O. Stahl*: Die Chirurgie des vegetativen Nervensystems. Berlin 1924. — <sup>8</sup> *Chiari, H.*: Zur Kenntnis der gutartigen Pylorus hypertrophie. Virchows Arch. **213** (1913). — <sup>9</sup> *Glas, E.*: Erweiterungen der Speiseröhre. Denker-Kahlers Handbuch der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Bd. 9. 1929. — <sup>10</sup> *Hauser, G.*: Peptische Schädigungen des Magens und Darms. Henke-Lubarschs Handbuch der pathologischen Anatomie, Bd. 4/1. 1926. — <sup>11</sup> *Heine, I.*: Über ungewöhnliche Mißbildungen bei Neurofibromatose. Beitr. path. Anat. **78** (1927). — <sup>12</sup> *Henneberg*: Tabiforme Magenkrisen bei Neurofibromatose. Dtsch. med. Wschr. **1920**, 1042. — <sup>13</sup> *Herxheimer u. Roth*: Zum Studium der Recklinghausenschen Neurofibromatose. Beitr. path. Anat. **58** (1914). — <sup>14</sup> *Heusch, K.*: Über die Beziehungen des Sympathicus zur Neurofibromatose und dem partiellen Riesenwuchs. Virchows Arch. **255** (1925). — <sup>15</sup> *Husseinoff, D.*: Über einen Fall von Wucherung des Nervengewebes nach wieder-holten Operationen der Gallengänge. Zbl. Path. **43** (1928). — <sup>16</sup> *Jores, C.*: Arterien. Henke-Lubarschs Handbuch der pathologischen Anatomie, Bd. 2. 1924. — <sup>17</sup> *Kirch*:

Zur Kenntnis des Neurinoms bei *Recklinghausenscher* Krankheit. Z. Neur. **74** (1922). — <sup>18</sup> *Klee, Ph.*: Die Magenbewegungen. *Emden-Bethes* Handbuch der normalen pathologischen Physiologie, Bd. 3. 1927. — <sup>19</sup> *Lehmann, W.*: Die Ätiologie der sog. spastischen Erkrankungen des Magen-Darmkanals (Pylorospasmus, Cardiospasmus, *Hirschsprungsche* Krankheit). Bruns' Beitr. **151** (1931). — <sup>20</sup> *Lotz, A.*: Der partielle Riesenwuchs mit besonderer Berücksichtigung des sog. sekundären. Inaug.-Diss. Berlin 1914. — <sup>21</sup> *Maresch, R.*: Vorkommen neuromartiger Bildungen in obliterierten Wurmfortsätzen. Wien. klin. Wschr. **1921**, Nr 16. — <sup>22</sup> *Masson, P.*: Appendicite neurogène et carcinoïde. Ann. d'Anat. path. **1** (1924). — <sup>23</sup> *Masson, P.*: Les naevi pigmentaires, tumeurs nerveuses. Ann. d'Anat. path. **3** (1926). — <sup>24</sup> *Masson, P.*: Contribution to the study of the sympathetic nerves of the appendix. The musculonervous complex of the submucosa. Amer. J. Path. **6** (1930). — <sup>25</sup> *Miller, L. R.*: Die Darminnervation. Dtsch. Arch. klin. Med. **105** (1911). — <sup>26</sup> *Nitsch, M.*: Neurofibromatose des Auges. Z. Augenheilk. **69** (1929). — <sup>27</sup> *Oberndorfer, S.*: Partieller, primärer Riesenwuchs des Wurmfortsatzes, kombiniert mit Ganglioneuromatose. Z. Neur. **72** (1921). — <sup>28</sup> *Pick, L.*: Über Neurofibromatose und partiellen Riesenwuchs usw. Beitr. path. Anat. **71** (1923). — <sup>29</sup> *Pick, L. u. M. Bielschowsky*: Über das System der Neurome usw. Z. Neur. **6** (1911). — <sup>30</sup> *Pick, L. u. M. Bielschowsky*: Über Neurofibromatose und Riesenwuchs. Zbl. Path. **33**, 112 (1922/23). — <sup>31</sup> *Plenk, H.*: Der Magen. *Möllendorffs* Handbuch der mikroskopischen Anatomie, Bd. 5/2. 1932. — <sup>32</sup> *Pollak, F.*: Zur Frage der cerebralen Trophik. Arch. f. Psychiatr. **89** (1930). — <sup>33</sup> *Pollitzer, H.*: Idiopathische spindelförmige Erweiterung des Oesophagus. Münch. med. Wschr. **1912**, 108. — <sup>34</sup> *Rößle, R.*: Das runde Geschwür des Magens und Zwölffingerdarms als 2. Krankheit. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **25** (1913). — <sup>35</sup> *Rößle, R.*: Beitrag zur Kenntnis der Pathologie der motorischen Apparate des Wurmfortsatzes. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **42** (1930). — <sup>36</sup> *Scherer, H. J.*: Über Riesenfaltenbildung der Magenschleimhaut. Frankf. Z. Path. **40** (1930). — <sup>37</sup> *Schmincke, A.*: Diffuse Neurinombildung in der Appendix. Z. Neur. **84** (1923). — <sup>38</sup> *Schultz*: Ganglioneuromatose des Wurmfortsatzes. Zbl. Path. **33** (1922). — <sup>39</sup> *Schumacher, S.*: Die Speiseröhre. *Möllendorffs* Handbuch der mikroskopischen Anatomie, Bd. 5/1. 1927. — <sup>40</sup> *Siegmund*: Das Verhalten des neuromuskulären Apparates bei der chronischen Appendicitis, sowie bei generalisierter Neurofibromatose. Zbl. Path. **54**. — <sup>41</sup> *Spatz, H.*: Morphologische Grundlagen der Restitution im Zentralnervensystem. Dtsch. Z. Nervenheilk. **115** (1930). — <sup>42</sup> *Spielmeyer, W.*: Die Histopathologie des Zentralnervensystems. Berlin 1922. — <sup>43</sup> *Spielmeyer, W.*: Degeneration und Regeneration am peripherischen Nerven. *Emden-Bethes* Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 9. 1929. — <sup>44</sup> *Starck, H.*: Experimentelles über motorische Vagusfunktion. Münch. med. Wschr. **1904**, 1512. — <sup>45</sup> *Stoerck, O.*: Über Nervenveränderungen im Narbenbereich des Ulcus pepticum. Wien. klin. Wschr. **1921**, Nr 10. — <sup>46</sup> *Stöhr, Ph.*: Mikroskopische Studien zur Innervation des Magen-Darmkanals. Z. Zellforsch. **12** (1931); **16** (1932). — <sup>47</sup> *Stöhr, Ph.*: Bemerkungen über die Nerven des menschlichen Magens und ihre Veränderungen beim Ulcus chronicum. Klin. Wschr. **1932**, Nr 29. — <sup>48</sup> *Timme, W.*: Experimental studys on the nervous mechanism in the production of hyperplasia. J. nerv. Dis. **40** (1913). — <sup>49</sup> *Weiß, F.*: Erregungsspezifität und Erregungsresonanz. Erg. Biol. **3**. Berlin 1928. — <sup>50</sup> *Winestine, F.*: The relation of Recklinghausen disease to giant growth and blastomatous. J. Canc. Res. **8** (1924).