

Aus der Prosektur des Hanusch-Krankenhauses der Wiener Gebietskrankenkasse
für Arbeiter und Angestellte, Wien XIV.

Über die vasculäre Neurofibromatose, nach Untersuchungen am menschlichen Magen-Darmschlauch*.

Von

F. FEYRTER.

Mit 16 Textabbildungen.

(Eingegangen am 27. August 1948.)

Einleitung.

In unserer Abhandlung „Über Neurome und Neurofibromatose, nach Untersuchungen am menschlichen Magen-Darmschlauch“¹ haben wir an Hand der neurogenen Geschwulstentwicklung wahrscheinlich zu machen versucht, daß es im Bereich der nervösen Peripherie nicht ein ubiquitäres neurales Gewebe gibt, von dem wir sowohl unter gesunden wie krankhaften Umständen eine Gleichheit hinsichtlich der Gestalt und Leistung erwarten dürfen, sondern daß dieses Gewebe vielmehr, zumindest unter krankhaften Verhältnissen, weitgehende regionäre Verschiedenheiten aufweist. Im Zuge dieser Ausführungen haben wir auch zu zeigen unternommen, daß die Blutgefäße des Menschen ein *besonderes, gefäßeigenes neurales Beigewebe (Angioneurium) besitzen*, dem auch eine *besondere Form geschwulstiger Entfaltung*: die *vasculäre Neurofibromatose*, vor allem im Rahmen der v. RECKLINGHAUSENSchen Neurofibromatose, eignet. Wir haben diese These in der besagten Abhandlung aus äußeren Gründen nur kurz umrissen. Ihre ausführliche Darlegung und vor allem der Hinweis auf die Auswirkung dieser Befunde hinsichtlich unserer allgemeinen Vorstellungen von der Pathologischen Morphologie der Blutgefäße bilden den Gegenstand vorliegender Schrift.

Wir kennen die hier abgehandelten Gefäßveränderungen seit vielen Jahren (1934), doch als erster hat ihre hauptsächlichen Erscheinungsformen kürzlich (1944) REUBI in einer ausgezeichneten Arbeit beschrieben und als „neuen Typ von Gefäßveränderungen, der mit der Neurofibromatose zusammenhängt“, gewertet. Seine Darstellung bedarf freilich gewisser Ergänzungen, die aus der *Besonderheit unseres Untersuchungsgutes* fließen, vor allem aber geht *unsere Deutung* der Gefäßveränderungen als einer vasculären Neurofibromatose *ihren Weg*, der wieder durch die Besonderheit der von uns angetroffenen Sachlage von vornherein gewiesen erscheint.

* Herrn Prof. Dr. J. MELLER zum 75. Geburtstage gewidmet.

¹ FEYRTER, F.: Über Neurome und Neurofibromatose, nach Untersuchungen am menschlichen Magen-Darmschlauch. Wien: Wilhelm Maudrich 1948.

Untersuchungsgut.

Die Befunde, über die wir berichten, stammen fast ausschließlich aus dem Magen-Darmschlauch. Doch findet dies seine einfache Erklärung darin, daß wir zur Frage der Neurome und Neurofibromatose ein umfängliches Untersuchungsgut gerade aus dem Verdauungsschlauch, den wir wegen seiner Übersichtlichkeit gewählt hatten, zusammengetragen haben. Es wurden zunächst an einer Wiener Prosektur (Wilhelminenspital, Wien XVI) in den Jahren 1928—1931 etwa 3000 Mägen und Därme auslesefrei auf Geschwülstchen jeglicher Art mit freiem und bewaffnetem Auge gemustert; dann am Pathologischen Institut der Universität Wien, später an unserem Danziger und Grazer Institut der Verdauungsschlauch von insgesamt 7 Fällen v. RECKLINGHAUSENScher Neurofibromatose ebenso sorgfältig befundet.

Die Fundorte der vasculären Neurofibromatose des Magen-Darmschlauches.

In diesem Untersuchungsgut wurde die vasculäre Neurofibromatose angetroffen:

1. *Hauptsächlich bei der gastroenteralen Form der v. RECKLINGHAUSENSchen Erkrankung*, und zwar

- a) in plattenförmigen oder polypösen sog. *Rankenneuromen*;
- b) an und in *knotigen Neuromen*;
- c) an und in *eigenartigen Polypen* der *Pars pylorica ventriculi*;
- d) als *Angiom* und *Angiomatose*;
- e) *ohne örtlichen Zusammenhang mit neurogener Gewächsbildung*.

2. Auch außerhalb der gastroenteralen Form der v. RECKLINGHAUSENSchen Erkrankung, und zwar:

- a) an und in knotigen Neuromen des Magens und Darmes;
- b) an und in eigenartigen Polypen der *Pars pylorica ventriculi*;
- c) in Form singulärer Knötchen in der Schleimhaut des Magens und Darmes.

Gelegentlich haben wir die vasculäre Neurofibromatose auch außerhalb dieses Untersuchungsgutes begegnet, so z. B. in Form eines isolierten Knötchens in der Axilla, und glauben, daß bei darauf gerichteter Aufmerksamkeit die Mitteilung weiterer einschlägiger Beobachtungen im Schrifttum folgen wird.

Die Erscheinungsformen der vasculären Neurofibromatose des Magen-Darmschlauches.

A. Die vasculäre Neurofibromatose der Arterien und Venen.

1. *Die vasculäre Neurofibromatose in den Rankenneuromen des Darmes bei v. RECKLINGHAUSENScher Neurofibromatose.*

Fall 1. 46jährige Frau (L. Ö. Nr. 544/1935. Pathologisches Institut der Universität Wien). Neurofibromatosis cutis. Paranephritischer Absceß. Peritonitis.

Aus der *Vorgeschichte* und *Krankengeschichte*: Erbliche Belastung mit Neurofibromatose vom Vater her. Beginn des Leidens im 34. Lebensjahr.

Auszug aus dem Magen-Darmbefund. Drei kleine fusiforme Neurome und ein kleines Myom im Fundus ventriculi. Vier kleine multiforme Neurome des Jejunoileum. Erbsengroßes submuköses Lipom der BAUHINSchen Klappe, linsengroßes des Colon ascendens. *Nußgroßes plattenförmiges Gewächs* an der Innenseite des *Colon transversum* mit leicht gebuckelter Oberfläche, auf dem Schnitt gelb und durchscheinend.

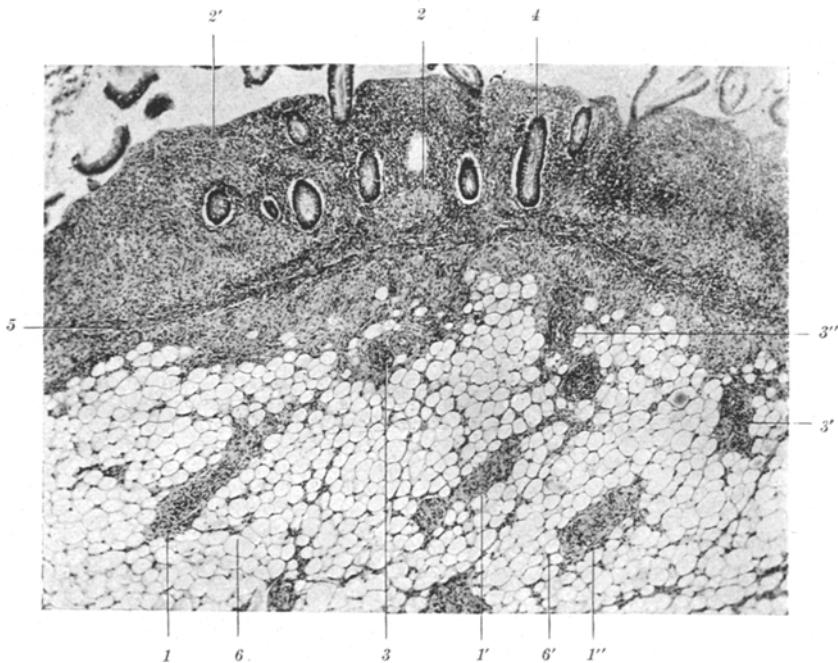


Abb. 1. 46jährige Frau (L. Ö. Nr. 544/1935. Pathologisches Institut der Universität Wien). v. RECKLINGHAUSENSche Neurofibromatose. Formol. Celloidin-Paraffin. Hämatoxylin-Eosin. Vergrößerung 43fach. Rankenneurom der Schleimhaut des Colon transversum. Plexiforme Wucherung submuköser Nervenfaserbündel z. B. bei 1, 1', 1''; 2, 2' knotig-diffuse Wucherung der feinsten nervösen Geflechte in der Tunica propria mucosae; 3, 3', 3'' vasculäre Neurofibromatose; 4 Riesenkrypten; 5 Muscularis mucosae; 6 lipomartig gewuchertes Fettgewebe in der Submucosa.

Histologisch stellt das *plattenförmige Gewächs* im wesentlichen ein sog. *Rankenneurom* der Schleimhaut dar, mit einer racemösen Neurofibromatose der größeren Nervenstränge in der Tela submucosa und einer mehr knotig-diffusen Neuromatose der feineren nervösen Geflechte im Bereich der Muscularis mucosae und der eigentlichen Schleimhautschichte (Abb. 1). Innerhalb der gewucherten nervösen Geflechte ist eine, wenn auch bescheidene Vermehrung der Ganglionzellen festzustellen; demnach liegt im Grunde eine *Ganglioneuromatose* (s. MASSON, Literatur) vor. Wie so häufig bei intestinaler Ganglioneuromatose erscheinen die nicht nervösen bodenständigen Gewebe (Krypten und

Muscularis mucosae), vor allem aber das Fettgewebe der Submucosa in Wucherung geraten, die augenscheinlich neurogen bedingt ist. Man kann in diesem Sinne von *Ganglioneuromatose mit Riesenwuchs des Fettgewebes* (s. FEYRTER: „Über Neurome und Neurofibromatose“, S. 84 und 85, Literatur; vgl. HEINE, MARTINEZ GUTIEREZ, MASSON, MASSON und BRANCH, OBERNDORFER, SCHERER, SCHMINCKE, SCHULTZ, SIEGMUND) sprechen.

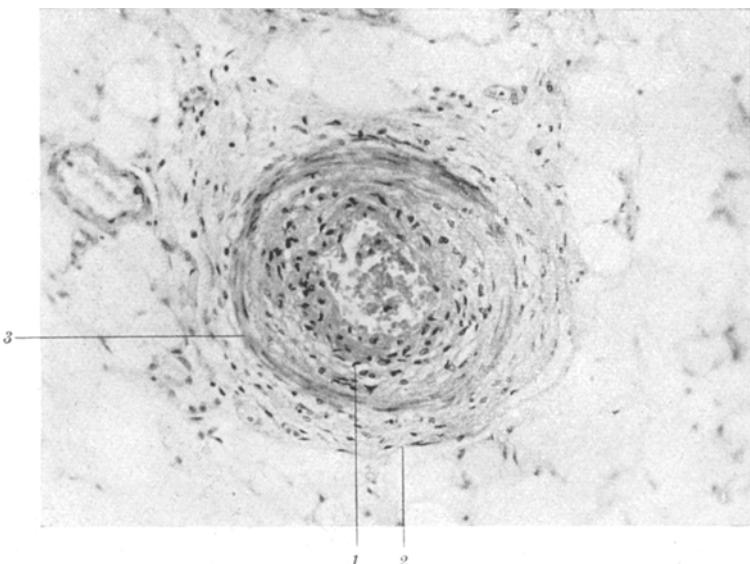


Abb. 2. 46jährige Frau (L. Ö. Nr. 544/1935. Pathologisches Institut der Universität Wien). v. RECKLINGHAUSENSCHE Neurofibromatose. Formol. Celloidin-Paraffin. Hämatoxylin-Eosin. Vergrößerung 180fach. Einfache intime Form der vasculären Neurofibromatose einer Arterie des Gekröses knapp außen von einem Rankennevrom des Colon transversum. 1 Zellig-faserig gewucherte Intima; 2 Verdickte Tunica externa; 3 Verdünnte Media.

Das Besondere des Gewächses aber besteht in einer allenthalben in der Tela submucosa und im Gekröse aufscheinenden *vasculären Neurofibromatose*. Die Arterien von der Veränderung *teils circumscrip*t auf eine kurze Strecke hin (Abb. 2, 3, 4, 5 und 6), *teils diffus* bis in ihre feinsten Äste (Abb. 7, 8, 9 und 10) schwer befallen. Die Venen viel weniger auffällig verändert.

- a) Die circumscripte Neurofibromatose der Arterien.
 - a) *Die simple intimale Form* (Forme intimale pure, REUBI). Die Intima derart veränderter, im Gekröse gelegener Arterien erscheint im Querschnitt ringförmig verdickt durch eine zellig-faserige Wucherung (Abb. 2), die in der inneren Schicht eher locker gefügt

ist. Die Zellen im allgemeinen vom Aussehen bindegewebiger Elemente, ihre Kerne unregelmäßig oval und meist chromatinarm, ihre Leiber schlecht sichtbar. Die Wucherung reich an kollagenen und Gitterfasern, mäßig reich an feinen elastischen Fasern. Die Membrana elastica interna zum Teil aufgesplittert. Die Media verdünnt und offenbar gedehnt, die Tunica externa verbreitert. Die Lichtung erscheint eher weit. Weiße Blutzellen fehlen in der Verdickung durchaus.

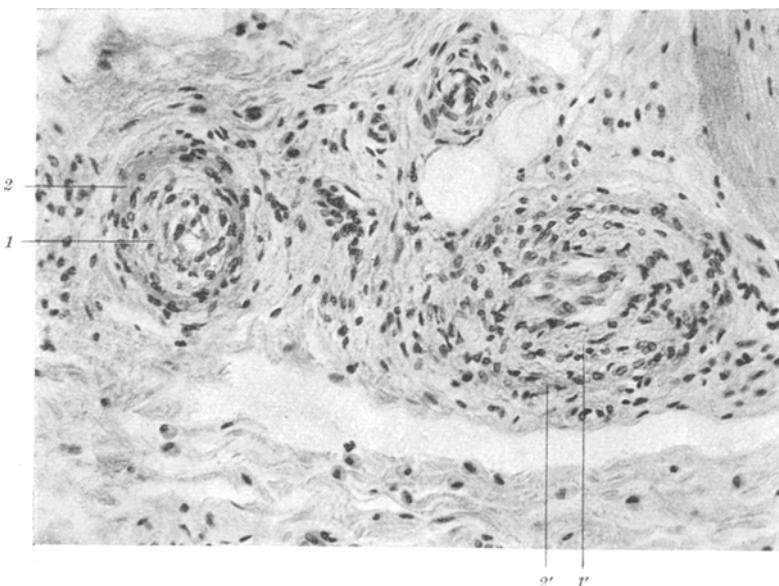


Abb. 3. 46jährige Frau (L. Ö. Nr. 544/1935. Pathologisches Institut der Universität Wien). v. RECKLINGHAUSENSCHE Neurofibromatose. Formol. Celloidin-Paraffin. Hämatoxylin-Eosin. Vergrößerung 220fach. Vorgeschrittene intimale Form der vasculären Neurofibromatose kleiner submuköser Arterien in einem Rankenneurom des Colon transversum. 1, 1' zellig-faserig gewucherte Intima; 2, 2' Elastica interna, in ein verklumptes Fasernetz umgewandelt und mit der Elastica externa vereinigt.

β) Die vorgeschrittene intime Form. Die Wand erheblich verdickt und aus einem kreisförmig angeordneten zellig-faserigen Gewebe aufgebaut, das grundsätzlich die gleiche Zusammensetzung zeigt, wie sie vorhin an der Intimawucherung geschildert wurde (Abb. 3). Auch hier die Zellen im allgemeinen vom Aussehen bindegewebiger Elemente, ihre Kerne unregelmäßig oval und meist chromatinarm, ihre Leiber schlecht sichtbar. Etliche Zellen treten als rundlich-ovale, scharf begrenzte Lücken im Faserwerk in Erscheinung und mitten in solchen Lücken liegt der rundlich-eiförmige, bläschenförmige Kern. Solche Zellen erinnern zumindest an epitheloide Gefäßwandzellen (Quellzellen). Das Faserwerk besteht auch hier aus kollagenen und Gitterfasern, denen in der äußeren Zone elastische Fasern beigemengt

erscheinen. Den Abschluß der Gefäßwand gegen das umgebende Bindegewebe bildet ein membranartiges verklumptes Netz grober elastischer Fasern (Abb. 4).

Von solchen Gefäßen läßt sich zunächst nicht entscheiden, ob es sich um Arterien oder um Venen handelt. Erst die Untersuchung in Reihenschnitten lehrt, daß kleine Arterien vorliegen, die bis zur Unkenntlichkeit verändert sind. Das geschilderte zellig-faserige

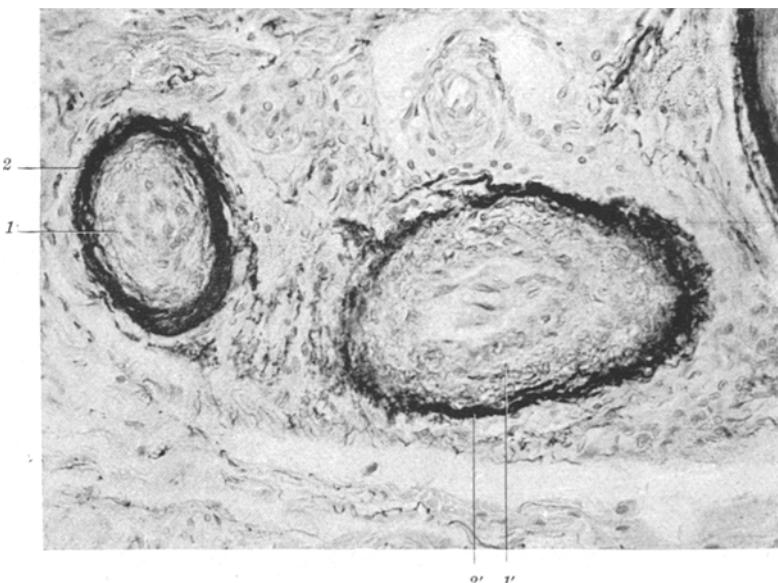


Abb. 4. Beschriftung wie in Abb. 3. WEIGERTS Elasticafärbung. Vergrößerung 250fach.

Gewebe entspricht einer *Intimawucherung*, das verklumpte Fasernetz einer umgewandelten *Membrana elastica interna* in Vereinigung mit der *Elastica externa*, die glatte Muskulatur der Media ist völlig geschwunden. Die Lichtung erscheint leicht ausgeweitet.

Diese vorgesetzte intime Form der vasculären Neurofibromatose kleiner Arterien stellt in ihrer Ausdehnung auf eine zwar umschriebene, aber doch längere Strecke hin einen gewissen Übergang zur diffusen Form der vasculären Neurofibromatose dar.

γ) Die nodulär-aneurysmatische intime Form (Forme intime et anévrismale, REUBI). Im Querschnitt treten derart veränderte, in der Submucosa gelegene Arterien als kugelige (s. Abb. 5, 1), im Längsschnitt mehr als spindelige Aufreibungen in Erscheinung (s. Abb. 5, 2). Ihre Lichtung ist mäßig ausgeweitet, ihre Intima im Querschnitt ringsum mächtig verdickt, die Media gegen den Scheitel der Aufreibung hin zusehends verdünnt und am Scheitel selbst völlig geschwunden.

Die Verdickung der Intima innen locker gefügt, von kollagenen und Gitterfasern gebildet, arm an feinen elastischen Fasern; ihre äußere Zone straff gefügt, zum Teil homogenisiert und zu Kollastin entartet, also zu einer Masse verändert, die sich färberisch wie Elastin verhält. Die Zellen der intimalen Wucherung im allgemeinen vom Aussehen bindegewebiger Elemente, ihre Kerne unregelmäßig oval und meist chromatinarm, ihre Leiber schlecht sichtbar. Die Membrana

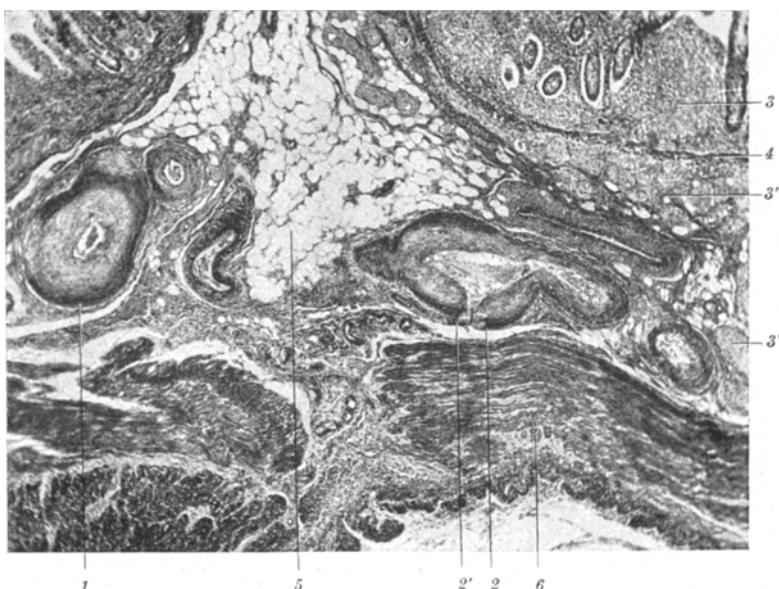


Abb. 5. 46jährige Frau (L. Ö. Nr. 544/1935. Pathologisches Institut der Universität Wien). v. RECKLINGHAUSENSche Neurofibromatose. Formol. Celloidin-Paraffin. MASSONS Trichromique (Dreifarbenfärbung). Vergrößerung 35fach. Nodulär-aneurysmatische intime Form der vasculären Neurofibromatose submuköser Arterien in einem Ranken-neurom des Colon transversum, bei 1 im Querschnitt, bei 2 im Längsschnitt; 2' abgehender kleiner Gefäßast; 3 knotig-diffuse Wucherung der feinsten nervösen Geflechte in der Tunica propria mucosae; 3', 3'' plexiforme Wucherung submuköser Nervenfaserbündel; 4 Muscularis mucosae; 5 lipomartig gewuchertes submuköses Fettgewebe; 6 Muscularis propria.

elastica interna am Anfang und am Ende der Knötchen aus mehreren Blättern bestehend, über der Kuppe der Aufreibung in ein verklumptes grobes Fasernetz verwandelt, das sich mit vermehrten groben Fasern der Elastica externa vereint.

An allen solchen in Reihenschnitten gemusterten Knötchen haben wir abgehende kleinere Gefäßäste beobachtet, die am Scheitel des Buckels die Wand durchquerten (Abb. 5 und 6). Wir vermuten hierin einen intimeren Zusammenhang, weil ja auch sonst in der Gefäßpathologie die Abgänge von Gefäßästen als bevorzugte, freilich nicht ausschließliche Stellen der Erkrankung beeindrucken. Die besagten

abgehenden Äste waren *niemals reine Vasa vasorum*, wohl aber diente ein Teil ihres Capillargebietes der Versorgung des Gefäßes, von dem sie stammten.

Nach dem Ausgeführten sind die Aufreibungen wesentlich bedingt durch die Verdickung der Intima, vermutlich weniger durch das Nachgeben der verdünnten und zum Teil geschwundenen Media, so daß uns die Ähnlichkeit mit einem Aneurysma mehr als eine äußerliche erscheint.

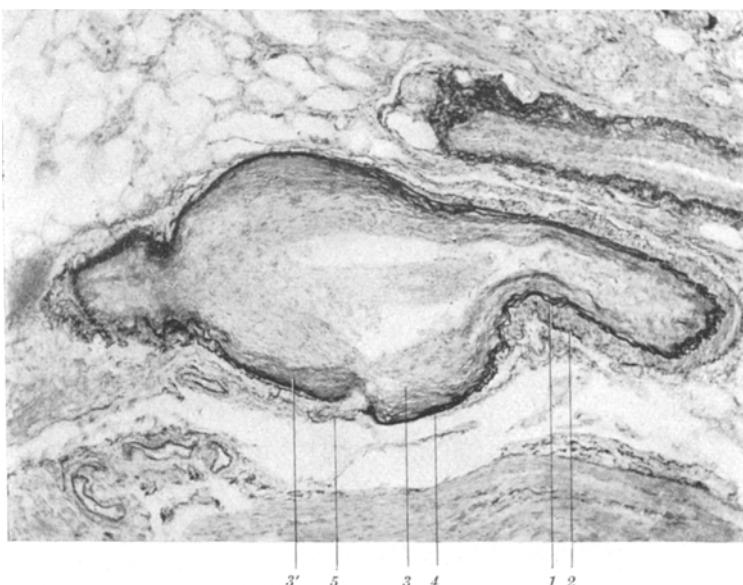


Abb. 6. 46jährige Frau (L. Ö. Nr. 544/1935. Pathologisches Institut der Universität Wien). v. RECKLINGHAUSENSCHE Neurofibromatose. Formol. Celloidin-Paraffin. WEIGERTS Elasticafärbung. Vergrößerung 105fach. Nodulär-aneurysmatische intimale Form der vasculären Neurofibromatose einer submukösen Arterie in einem Rankenurom des Colon transversum. 1 Membrana elastica interna; 2 Elastica externa; 3 gewucherte Intima mit Elastin (3'); 4 ein verklumptes Fasernetz umgewandelte Elastica interna, mit der Elastica externa vereinigt; 5 abgehender kleiner Gefäßast.

Wir haben auch ganz kleine solche Aufreibungen beobachtet. Sie waren so wie die vorhin beschriebenen größeren hintereinander gereiht und durch unveränderte Wandstrecken voneinander geschieden an einem Gefäßbäumchen, das in einem 3 mm langen Streifen in einer 2 mm tiefen Schnittreihe vier $500\text{ }\mu$ dicke Knötchen aufwies.

Die oben erwähnten kleinen Gefäßäste, die im Bereiche von Knötchen abgehen, können selbst schwer verändert sein, im Sinne der vorgeschrittenen intimalen Form der Erkrankung.

b) Die diffuse Neurofibromatose der Arterien und Arteriolen.

Die diffuse vasculäre Neurofibromatose tritt als Befall eines arteriellen Gefäßbaumes in seiner ganzen Ausdehnung bis in seine

feinsten Äste in Erscheinung. Wir haben sie in der Submucosa des in Rede stehenden plattenförmigen neurogenen Gewächses (s. Abb. 1) neben der abgehandelten verstreuten umschriebenen arteriellen Neurofibromatose gesichtet. Wir wissen nicht, wieso nahe beisammen in ein und derselben Geschwulst das eine Gefäßbäumchen diffus, das andere nur circumscribt an mehreren Stellen erkrankt.

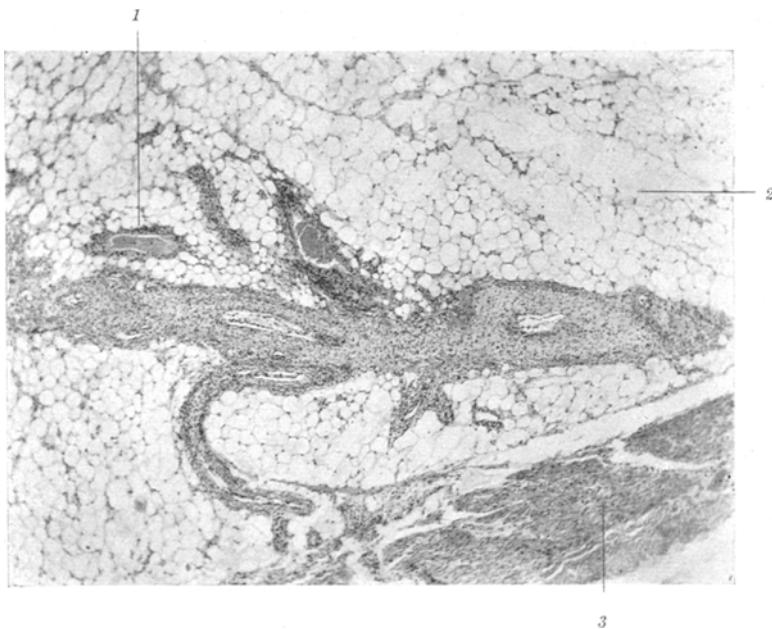


Abb. 7. 46jährige Frau (L. Ö. Nr. 544/1935. Pathologisches Institut der Universität Wien). v. RECKLINGHAUSENSche Neurofibromatose. Formol. Cellloidin-Paraffin. Hämatoxylin-Eosin. Vergrößerung 200fach. Diffuse vasculäre Neurofibromatose eines arteriellen Gefäßbäumchens in der Submucosa eines Rankenneuromes des Colon transversum. Vorgeschrittene intime Form der vasculären Neurofibromatose. Übersicht. 1 Vene; 2 lipomartig gewuchertes submuköses Fettgewebe; 3 Muscularis propria.

Die veränderte Gefäßaufzweigung, an der als Beispiel wir die Beschreibung vornehmen, ist in Abb. 7 übersichtlich wiedergegeben. In der Schnittreihe untersucht ging sie aus einer zuvor normal gebauten Gekrösearterie hervor, die knapp vor dem schrägen Durchtritt durch die Muscularis propria eine nodulär-aneurysmatische Aufreibung aufweist und von hier an bis in ihre feinsten Äste diffus befallen erscheint.

a) *Die diffuse Neurofibromatose der Arterien.* Der Stamm des Bäumchens (Abb. 8a und b) ist bis zur Unkenntlichkeit verändert und ähnelt sehr einem von vorgeschrittener intimaler Neurofibromatose ergriffenen Gefäß. Eine solche liegt auch in der Tat vor, nur mit dem Unterschied, daß an die verklumpte Membrana elastica interna unmittelbar nach außen noch eine besondere Schicht schließt, die der Tunica externa

entspricht. Diese besteht aus mehreren von verklumpten groben elastischen Fasernetzen gebildeten Blättern, welche vorwiegend epitheloide Zellen zwischen sich fassen, die um *gewucherte Vasa vasorum* mit capillarer Lichtung einreihige oder auch geschichtete Mäntel bilden. Die glatten Muskelfasern der Media völlig geschwunden.

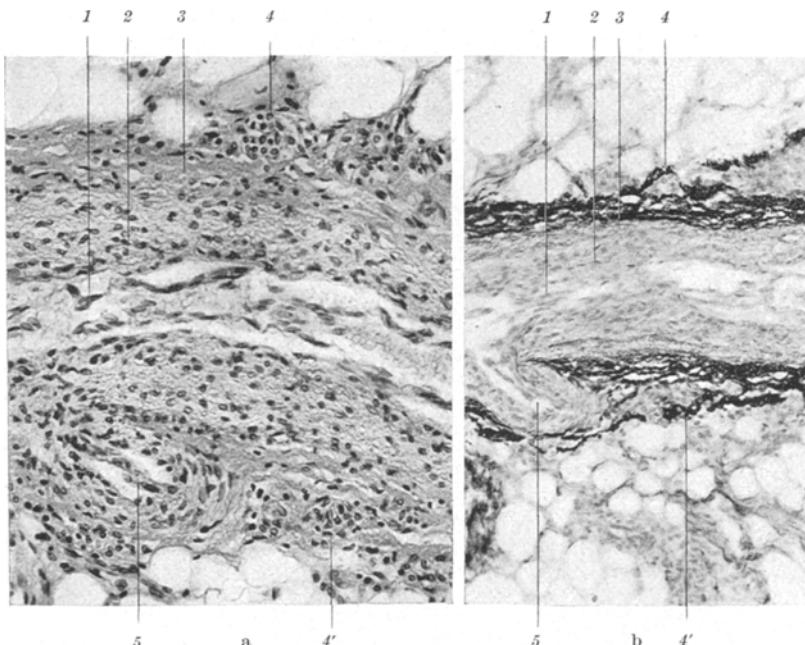


Abb. 8 a u. b. 46jährige Frau (L. Ö. Nr. 544/1935. Pathologisches Institut der Universität Wien). v. RECKLINGHAUSENSche Neurofibromatose. Formol. Celloidin-Paraffin. Diffuse vasculäre Neurofibromatose eines arteriellen Gefäßbäumchens in der Submucosa des Colon transversum. Vorgeschriften intime Form der vasculären Neurofibromatose. a Hämatoxylin-Eosin. Vergrößerung 200fach. 1 abgefallenes Endothel in der Gefäßlichtung; 2 zellig-faserig gewucherte Intima; 3 in ein verklumptes Fasernetz umgewandelte Elastica interna, mit der Elastica externa vereinigt. Die Media völlig geschwunden; 4, 4' Vasa vasorum mit epitheloid verdickter Wand; 5 abgehender Gefäßast. b WEIGERTS Elasticafärbung. Vergrößerung 130fach. Beschriftung wie in a.

β) Die diffuse Neurofibromatose der feineren Arterienzweige. Die feineren Zweige des Gefäßbäumchens erscheinen dickwandig und bieten in ihrem Aufbau ein sehr eigenartiges Aussehen. Auf das Endothel folgt ohne Membrana elastica interna nach außen eine besonders beschaffene Media, die nur zu innerst eine nicht geschlossene Lage zirkulärer blaß getönter Muskelfasern aufweist, im übrigen aus epitheloiden Gefäßwandzellen besteht. An diese eigenartige Media schließt nach außen ein offenbar gewuchertes adventielles Capillarnetz, das allenthalben epitheloide Zellmäntel aufweist. Die Grenze gegen das umgebende Binde- und Fettgewebe bildet ein ziemlich großes elastisches Fasernetz. Die epitheloiden Zellen der Adventitia und Media berühren einander vielfach unmittelbar und ihre Zugehörigkeit zu der einen oder anderen Schicht ist dann oftmals fraglich. Gitterfasern finden sich in der äußeren Schicht der Gefäßwand neben spärlichen feinen elastischen Fasern.

Schon am Stamm und den feinen Zweigen des Gefäßbäumchens könnte man nach der auffälligsten zelligen Erscheinungsform von einer epitheloidzelligen Umwandlung der Gefäßwand sprechen. In reiner Ausbildung liegt eine solche an den Arteriolen vor.

γ) Die Neurofibromatose der Arteriolen. Die Arteriolen des Gefäßbäumchens haben nämlich völlig das Aussehen stattlicher arteriovenöser Anastomosen (Abb. 9 und 10), weisen also außen vom Endothel

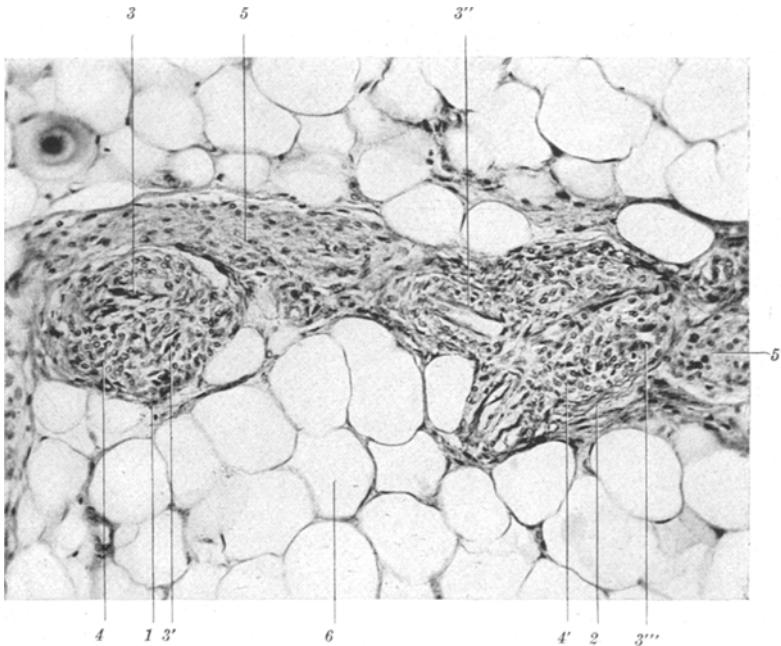


Abb. 9. 46jährige Frau (L. Ö. Nr. 544/1935. Pathologisches Institut der Universität Wien). v. RECKLINGHAUSENSche Neurofibromatose. Formol. Cellloidin-Paraffin. MASSONS Trichromie. Epitheloidzellige Form der vasculären Neurofibromatose submuköser Arteriolen in einem Rankenneurom des Colon transversum, mit Entwicklung glomusartiger Gebilde (1, 2). 3, 3', 3'', 3''' von Endothel umsäumte Gefäßlichtungen; 4, 4' epitheloide Zellmantel; 5, 5' Stränge des Rankenneuromes, quer und längs getroffen; 6 lipomartig gewuchertes submuköses Fettgewebe.

eine rein epitheloide dicke Zellschicht auf, und gehen in enge Venen mit capillarer Wandung über (Abb. 10), die man ebensogut als weite Capillaren bezeichnen könnte. Anscheinend sind alle die Submucosa und Mucosa versorgenden Arteriolen so beschaffen, nicht jedoch die Arteriolen, welche in die Muscularis propria ziehen.

Wir werten diese Arteriolenveränderung als *epitheloidzellige Form* der vasculären Neurofibromatose, die diffuse Neurofibromatose des Gefäßbäumchens im ganzen als eine Art Kombination der vorgeschrittenen intimalen und epitheloidzelligen Form der Erkrankung.

c) Die Neurofibromatose der Venen.

Die Neurofibromatose der Venen ist, wie erwähnt, viel weniger auffällig. Auf eine zellig-faserig verdickte Intima mit reichlich kollagenen und Gitterfasern, jedoch nur spärlichen feinen elastischen Fasern folgt eine dicke Außenschicht mit reichlichen verfilzten elastischen Fasernetzen, in denen neben verstreuten bindegewebigen und epithe-

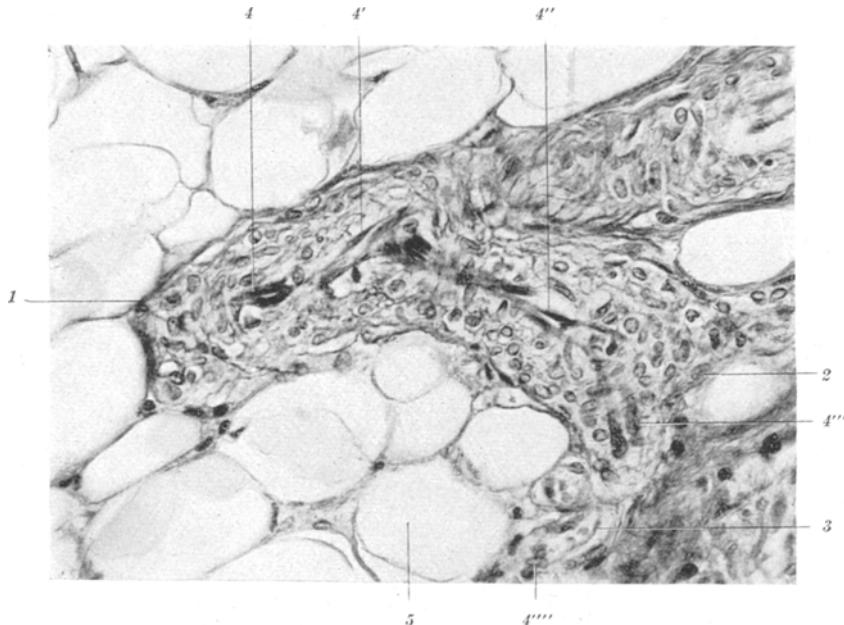


Abb. 10. 46jährige Frau (L. Ö. Nr. 544/1935. Pathologisches Institut der Universität Wien). v. RECKLINGHAUSENSche Neurofibromatose. Formol. Celloidin-Paraffin. MASSONS Trichromie. Epitheloidzellige Form der vasculären Neurofibromatose. 1, 2 hyperplastische arteriovenöse Anastomosen; 3 kleine Vene mit capillarer Wand; 4, 4', 4'', 4''' von Endothel umsäumte Gefäßlängungen; 5 lipomartig gewuchertes submukoses Fettgewebe.

loiden Zellelementen gewucherte Capillaren liegen. Typische glatte Muskelfasern fehlen so gut wie völlig.

Wir haben das geschilderte Gewächs ein Rankenneurom mit lipomatöser Hyperplasie (Riesenwuchs des Fettgewebes) genannt und nicht ein Lipom mit Neurofibromatose, weil wir die Wucherung des Fettgewebes für neurogen bedingt, also für sekundär halten. Das genauere Wie des Zusammenhangs ist freilich unklar. Von der geordneten bzw. gestörten Leistung des Nervengewebes, vielleicht insbesondere des gefäßigen Nervengewebes hängt ganz allgemein das gesunde bzw. gestörte stoffliche Leben der versorgten Gewebe ab (s. RICKER), und so liegt es nahe, die Wucherung des Fettgewebes, bei dessen Tätigkeit auch unter musterhaften Verhältnissen eine besondere nervöse sympathische Regelung angenommen wird, auf die örtliche nervöse Störung, für welche die Neuromatose und vasculäre Neurofibromatose ein gestaltlich faßbarer Ausdruck ist, zurück-

zuführen. Bemerkenswerterweise haben wir auch in anderen neurogenen Gewächsen Wucherungen des Fettgewebes, in freilich meist bescheidenem Ausmaß, begegnet. Bemerkenswerterweise zeigt auch *in dem Lipom der Valvula coli* des Falles ein kleiner Arterienast eine wohlgekennzeichnete *vorgeschrittene intime Neurofibromatose*.

Fall 2. 49jährige Frau (L. Ö. Nr. 1238/1934. Pathologisches Institut der Universität Wien). Neurofibromatosis cutis. Sclerosis tuberosa cerebelli. Meningiom. Myofibroma uteri (histologisch nicht untersucht). Fibrosis et Fibromata ovarii (histologisch nicht untersucht). Endocarditis polyposa recurrens.

Aus der *Vorgeschichte und Krankengeschichte*. Beginn des Leidens im 16. Lebensjahr gleichzeitig mit dem ersten Anfall von Gelenkrheumatismus, der später mehrmals unter zunehmenden Herzbeschwerden wiederkehrte. Im 38. Lebensjahr operative Entfernung einer 2 kg schweren Geschwulst aus der Harnblase. Im 39. Lebensjahr während einer Schwangerschaft Vermehrung der Hautknoten.

Auszug aus dem Magen-Darmbefund. Im Fundus ventriculi 20 kleine fusiforme Neurome. Im Duodenum 5, im Jejunum 26 multiforme Neurome. Im Ileum 5 Neurofibrome. $\frac{1}{2}$ m vor der BAUHINSchen Klappe 2 plattenförmige neurogene Gewächse. An der Valvula coli ein erbsengroßes polypöses und 3 kleine flache Angiome.

Überdies im Ileum 3 kleine mukös-submuköse hämatogene mykotische Aneurysmen.

Histologisch findet sich auch in den vorliegenden *plattenförmigen neurogenen Gewächsen* eine *rankenförmige Ganglioneuromatose* des Plexus Meissneri vor, aber nur in sehr bescheidenem Ausmaße. Wohl aber begegnet man allenthalben dem augenfälligen Bild der *vasculären Neurofibromatose*, und das Fettgewebe erscheint auch hier lipomatös gewuchert, die Tunica mucosa eigenartig zellig-faserig verdickt und zum Teil von angiomatöser Beschaffenheit (s. S. 242). Die vasculäre Neurofibromatose tritt lediglich in circumscripter Ausbildung in Form der simplen, der vorgeschriftenen und der nodulär-aneurysmatischen intimalen Neurofibromatose in Erscheinung.

Neurofibromatos veränderten Gefäßen begegnet man im vorliegenden Fall allenthalben auch außerhalb der plattenförmigen Gewächse *in der Submucosa* des Magens und Darmes sowie *im Gekröse* (s. S. 235).

Über die Angiome des Falles s. S. 242 und über die kleinen hämatogen-mykotischen Aneurysmen in der Submucosa des Ileum s. S. 261.

Fall 3. 47jähriger Mann (L. Ö. Nr. 631/1942. Pathologisches Institut der Universität Graz).

Auszug aus dem Leichenöffnungsbefund. Neurofibromatosis cutis. Höchstgradige Kyphose der Brustwirbelsäule (histologisch aus äußeren Gründen nicht untersucht). Wandverdickung der Harnblase (histologisch: diffuse Neurofibromatose). Pyelonephritis. Anämie. Kachexie.

Auszug aus dem Magen-Darmbefund. Im Fundus ventriculi 2 kleine fusiforme Neurome, in der Schleimhaut der Pars pylorica 5 kleine drüsige Polypen (histologisch: drüsige Polypen mit eigenartigem neurofibromatösem Zwischengewebe mit entzündlichem Einschlag, s. S. 244 bis 246). Im Duodenum 2 kleine, im Jejunum 1 mandarinengroßes (divertikuläres) multiformes Neurom. Im Ileum 1 fingerförmiger neuromatös-fibromatöser Polyp. Ein kleiner solcher Polyp im Colon transversum neben 3 stecknadelkopfgroßen plattenförmigen neurogenen Gewächsen. Ein kastaniengroßes solches Gewächs in der Vorderwand des Mastdarmes.

Histologisch handelt es sich auch bei den *plattenförmigen neurogenen Gewächsen* des vorliegenden Falles um racemöse Ganglioneurome (Rankenneurome) mit örtlichem Riesenwuchs des Bindegewebes und der glatten Muskulatur, namentlich in der Mastdarmgeschwulst. Von den verschiedenen Formen der vasculären Neurofibromatose scheint lediglich die einfache intime Form auf, und auch das nur in angedeutetem Maße an vereinzelten Stellen.

Wohl aber fanden sich in der Nachbarschaft eines fusiformen Neuromes des Magens und in der Nähe des multiformen Neuromes des Jejunum wohlgekennzeichnete circumscripte Veränderungen vor (s. unten).

Über die vasculäre Neurofibromatose mit entzündlichem Einschlag in den Polypen der Pars pylorica ventriculi, sowie in den polypösen neurogenen Gewächsen des Ileum und Colon s. S. 244—247.

2. Die vasculäre Neurofibromatose in der Nachbarschaft fusiformer und multiformer Neurome des Magen-Darmschlauches.

a) Bei v. RECKLINGHAUSENScher Neurofibromatose.

Der circumscripten vasculären Neurofibromatose begegneten wir bei der gastroenteralen Form der v. RECKLINGHAUSENSchen Erkrankung, wie eben und bereits früher (s. S. 233) erwähnt, auch in nächster Umgebung fusiformer und multiformer Neurome, sowohl unter dem Bilde der einfachen intimalen, wie auch der nodulär-aneurysmatischen Form der Veränderung.

b) Ohne v. RECKLINGHAUSENsche Neurofibromatose.

Die circumscripte vasculäre Neurofibromatose des Magen-Darmschlauches haben wir aber auch außerhalb des Rahmens der v. RECKLINGHAUSENSchen Krankheit in der Nachbarschaft von Neuromen angetroffen, und zwar bei der keineswegs in Schnittreihen durchgeföhrten Untersuchung von etwa 150 solchen Geschwülstchen 2mal, teils in ihrer nodulär-aneurysmatischen, teils in ihrer einfachen intimalen Form, wobei die Gefäßlichtung fast verschlossen erschien.

Es ist leicht möglich, daß die gelegentlich in der Nähe von Neuromen gesehnte circumscripte vasculäre Neurofibromatose den Ausdruck einer ursächlichen Bedeutung für die Entstehung der Neurome darstellt, vielleicht aber ist das Vorkommen nur ein Beispiel eines Geschwulstfeldes, in dem sich, wie im Myomfeld der sog. Konglomeratmyome¹ beigeordnete geschwulstige Vorgänge abspielen.

3. Die vasculäre Neurofibromatose des Magen-Darmschlauches ohne örtlichen Zusammenhang mit neurogener Gewächsbildung.

a) Bei v. RECKLINGHAUSENScher Neurofibromatose.

Ausgedehnte planmäßige Untersuchungen zu dieser Frage haben wir mit bewaffnetem Auge nicht angestellt. Doch schienen in einer ganzen Reihe von Probeschnitten des Falles 2 einschlägige Veränderungen in der Submucosa des Magens und Darmes sowie im Gekröse auf, wie wir bereits vorhin (s. S. 233) kurz erwähnt haben. An den größeren Arterienästen handelt es sich stets um circumscripte Veränderungen, und zwar um die einfache, vorgesetzte und nodulär-aneurysmatische intime Form. Kleine Arterien und Arteriolen zeigen sich bis zu einem gewissen Grad diffus befallen. Sie erscheinen verdickt, kernreich und mit dem Eosin *rosenrot* gefärbt, im Querschnitt kreisrund begrenzt. Die Verdickung bedingt durch die Wucherung dichtliegender plasmaarmer, jedoch mit verhältnismäßig großen Kernen versehener Zellen (Abb. 11). Die Kerne von mittlerem Chromatingehalt, unregelmäßig gestaltet, meist rund bis eiförmig. Grenzen sind zwischen den Zellen bei gewöhnlicher Färbung nicht zu erkennen, ihre mit dem Eosin *rosenrot* getönten Leiber haben anscheinend rundlich-ovale bis plump-spindelige Gestalt. Sie liegen in der Intima, auch in der Media, aber nicht immer läßt sich das sicher entscheiden, weil an Stelle der Membrana elastica interna häufig ein Fasernetz vorliegt, das einen Teil der Zellen zwischen sich faßt. Satt getönte schmal-spindelige glatte Muskelfasern mit stäbchenförmigen Kernen sind kaum zu sehen, wohl aber gibt es verstreute ihnen ähnliche Zellen, die in der Gefäßwand zu äußerst liegen, ein blaß getöntes Cytoplasma und chromatarme längliche Kerne aufweisen. Meist ist eine kräftig ausgebildete, jedoch oft unterbrochene Elastica externa vorhanden.

Die Deutung der eigenartigen dicht liegenden Zellen ist unsicher. Wir möchten sie für *besondere satter gefärbte Erscheinungsformen der epitheloiden Gefäßwandzellen* halten. Vielleicht aber liegen die Dinge verwickelter, insofern als es sich neben-einander sowohl um eine Wucherung der Quellzellen als auch um eine Abänderung von glatten Muskelfasern handeln könnte. Jedenfalls weisen die epitheloiden Gefäßwandzellen (Quellzellen) nach landläufiger Darstellung schon unter musterhaften Verhältnissen zweierlei Gestalt auf: einmal zeigen sie einen umfanglichen wie leeren Zelleib und einen chromatinarmen Kern, ein andermal ein sparsames,

¹ FEYRTER: Über die Myome des menschlichen Magen-Darmschlauches. Virchows Arch. 316, 689 (1949).

stärker getöntes Cytoplasma und einen dunklen Kern, und man deutet diese wechselnde Erscheinungsform als Ausdruck einer unterschiedlichen Phase (Quellung, Entquellung). Oxyphile, chromophobe und ausgesprochen helle, wie leere Formen lassen sich übrigens auch unter den Zellen des Glomus coccygicum unterscheiden.

Die vorgeschrittene intime Form der Arterienveränderung weist im Gekröse mehrfach eine *besonders reichliche Entwicklung* weiter

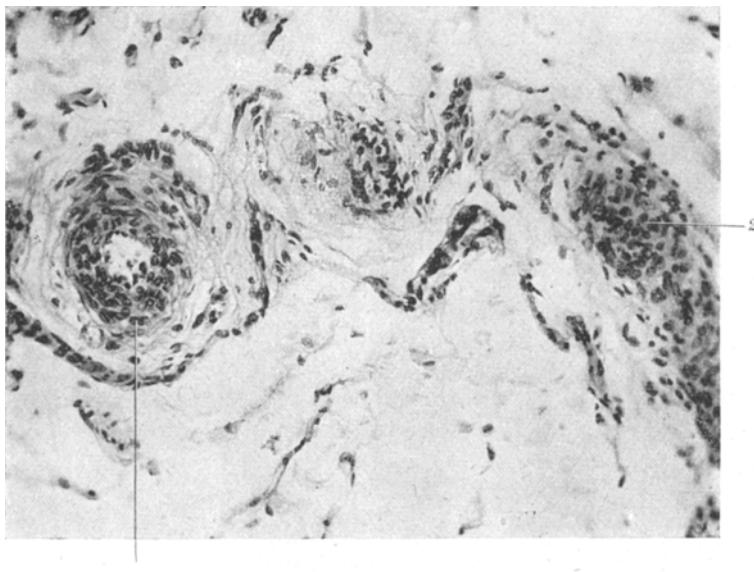


Abb. 11. 49jährige Frau (L.Ö. Nr. 1238/1934. Pathologisches Institut der Universität Wien). v. RECKLINGHAUSENSche Neurofibromatose. Formol. Paraffin. Hämatoxylin-Eosin. Vergrößerung 200fach. Vasculäre Neurofibromatose kleiner Arterien des Gekröses ohne örtlichen Zusammenhang mit neurogener Gewächsbildung. Einfache bis vorgeschrittene intime Form mit Wucherung eosinroter plasmaarmer Zellen. 1 Querschnitt; 2 Flachschnitt.

dünnwandiger Vasa vasorum der Tunica externa ohne Wucherung epitheloider Quellzellen (Abb. 12) auf.

Die *vasculäre Neurofibromatose* des vorliegenden Falles ist *keine im Körper ubiquitäre*. So haben wir sie in der Haut nicht begegnet.

b) Ohne v. RECKLINGHAUSENSche Neurofibromatose, in Form singulärer Knötchen des Magens und Darmes.

Ein sehr bemerkenswerter einschlägiger Befund ist die *mit freiem Auge wahrnehmbare circumscripte nodulär-aneurysmatische intime Form der vasculären Neurofibromatose*, die wir in Gestalt singulärer *winziger Knötchen* in der Submucosa beobachtet haben.

Fall 1. 59jährige Frau. Emphysem. Arteriosklerose. Hirsekorn großes Knötchen in der Submucosa des Ileum (s. oben). *Fall 2.* 73jähriger Mann. Mesaortitis.

Tabes dorsalis. Hirsekorn großes Knötchen in der Submucosa der Pars media ventriculi (Abb. 13). Fall 3. 67jährige Frau. Haemorrhagia cerebri. Aus dem Magen-Darmbefund: Erbsengroßer Polyp der Pars pylorica ventriculi [histologisch: mucoider Polyp mit eigenartigem neurofibromatösem Zwischengewebe (s. Fußnote auf S. 244 und s. S. 244 ff.)]. Hirsekorn großes Knötchen in der Submucosä des Ileum (s. oben). Die periphere Hälfte des Wurmfortsatzes verödet.

Für die ursächliche Entwicklung der vasculären Neurofibromatose in Gestalt völlig isolierter Knötchen lässt sich aus den Leichenöffnungs-

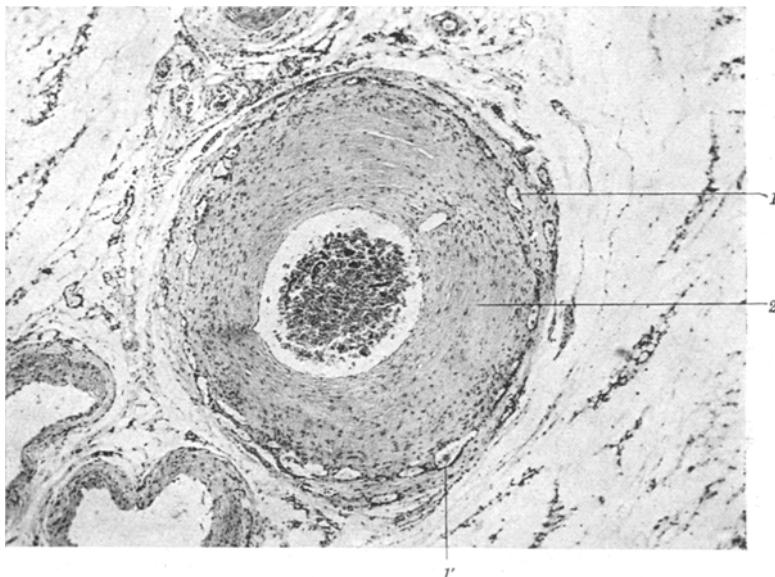


Abb. 12. 49jährige Frau (L. Ö. Nr. 1238/1934. Pathologisches Institut der Universität Wien). v. RECKLINGHAUSENSche Neurofibromatose. Formol. Paraffin. Hämatoxylin-Eosin. Vergrößerung 45fach. Vasculäre Neurofibromatose einer Arterie des Gekröses ohne örtlichen Zusammenhang mit neuromer Gewächsbildung. Vorgeschriften intime Form mit reicher Neubildung capillarwandiger Vasa vasorum (z. B. 1, 1'); 2 zellig-faserig gewucherte Intima. Die Media völlig geschwunden.

befunden vorerst ein Anhalt nicht gewinnen. Ob sie zur Quelle einer tödlichen Blutung werden können, wie man sie gelegentlich im Magen, selten im Darm aus kleinen, bisher wenig geklärten Aneurysmen beobachtet hat, ist fraglich.

Die bisher abgehandelten Gefäßveränderungen sind der hauptsächliche Gegenstand vorliegender Arbeit. Sie stellen sozusagen die *mustergültige vasculäre Neurofibromatose*, die vasculäre Neurofibromatose *κατ' ἔχοντας* des Magen-Darmschlauches dar, die in einer geschwulstigen bzw. hyperplastischen Entfaltung des gefäßigen nervösen Beigewebes besteht.

4. Die vasculäre Neurofibromatose innerhalb von multiformen Neuromen (intrablastomatöse vasculäre Neurofibromatose) des Magens und Darms.

Ihr Erscheinungsbild ist wechselvoll, doch sehen wir hier von eingehenderen Schilderungen ab und beschränken uns auf die allgemeine Feststellung, daß die Gefäße meist wandverdickt erscheinen und in der Beantwortung der Frage, ob es sich um arterielle oder

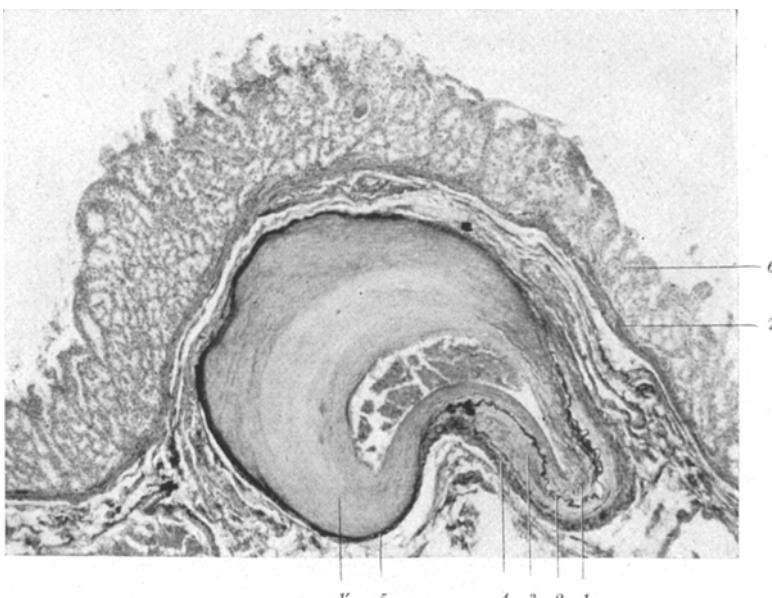


Abb. 13. 73jähriger Mann (L. Ö. Nr. 583/1930). Prosektur des Wilhelminen-Spitals Wien XVI). Mesaortitis. Tabes dorsalis. Hypertrophia prostatae. Formol. Paraffin. WEIGERTS Elasticafärbung. Vergrößerung 48fach. Nodulär-aneurysmatische intimale Form der vasculären Neurofibromatose einer submukösäen Arterie des Magens in Form eines singulären Knöchchens. 1, 1' verdickte Intima; 2 Membrana elastica interna; 3 Media; 4 Elastica externa; 5 völliger Schwund der Media, Vereinigung der faserig verklumpten Elastica interna mit der Elastica externa; 6 Mucosa; 7 Muscularis mucosae.

venöse Äste handle, zunächst Schwierigkeiten bereiten. Das röhrt davon her, daß man in der Regel eine Membrana elastica interna und wohlgekennzeichnete glatte Muskelfasern vermißt, die sich höchstens ganz außen vereinzelt finden (Abb. 14). Die Wandverdickung der Gefäße beruht vielmehr auf einer Wucherung epitheloider oder ihnen ähnlicher Zellen vom Aussehen bindegewebiger Elemente, die durch Gitterfasern unvollkommen geschieden sind. Die Wucherung scheint vornehmlich in der Intima auf, und insoferne bestünde eine grundsätzliche Übereinstimmung mit der mustergültigen vasculären Neurofibromatose, deren Züge hier allerdings durch einen viel größeren Wechsel der zelligen Erscheinungsformen ins Bunte und sozusagen

Launische abgeändert erscheinen. Auch ist eine scharfe Trennung der gewucherten Gefäßwandelemente von dem umgebenden Geschwulstgewebe häufig nicht möglich.

Wir möchten uns diese Bilder durch folgende Annahme erklären: Eine Gefäßneubildung steht im Sinne HUECKS mit am Anfang auch der Neuromentwicklung, bleibt beim Größerwerden der Gewächse unerlässlicher Bestandteil, und die Besonderheit der Neurome liegt in dieser Hinsicht darin, daß die Entfaltung des

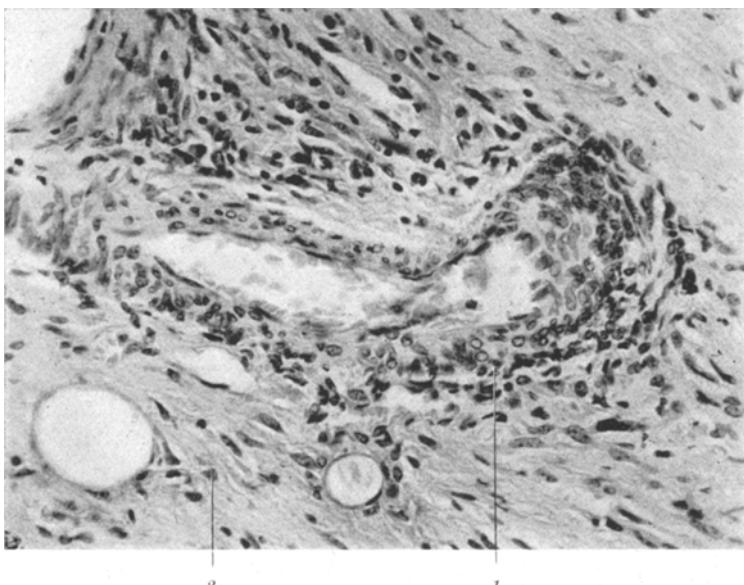


Abb. 14. 49jährige Frau (L. Ö. Nr. 1238/1934. Pathologisches Institut der Universität Wien). v. RECKLINGHAUSENSche Neurofibromatose. Formol. Paraffin. Hämatoxylin-Eosin. Vergrößerung 325fach. Multiformes Neurom des Plexus myentericus des Ileum. 1 vasculäre Neurofibromatose eines arteriellen Gefäßes (intrablastomatöse vasculäre Neurofibromatose). Die Wandverdickung wesentlich bedingt durch Wucherung epithelioider oder ihnen ähnlicher Zellen; 2 Neuromgewebe.

eigentlichen Geschwulstgewebes, nämlich des wuchernden nervösen Gewebes der Örtlichkeit, nicht nur in den Maschen des Gefäßnetzes, sondern *auch von Seiten des gefäßigenen Nervengewebes* innerhalb der Wand der Blutgefäße statthat.

Gefäßveränderungen mit Intimawucherung und Schwund der Media hat bereits SCHERER als konstantes essentielles Vorkommen in neurogenen Gewächsen, insbesondere in Neurinomen betont, allerdings ohne sie als vasculäre Neurofibromatose zu deuten (s. S. 254).

B. Die Begründung der These von der vasculären Neurofibromatose der Arterien und Venen.

Die abgehandelten Gefäßveränderungen werten wir also, wie bereits mehrfach betont, als vasculäre Neurofibromatose, d. h. als geschwulstige oder hyperplastische Entfaltung des gefäßigenen neurogenen Gewebes (des Angioneurium), die besonders an größeren Gefäßen

mit Wucherung des gefäßeigenen Capillarnetzes und seiner Beizellen in der Tunica externa einhergeht. Wir geben im folgenden die Begründung dieser These zunächst, entsprechend unserem Untersuchungsgut, für den Magen-Darmschlauch, doch gilt sie unseres Erachtens mit den nötigen Abänderungen auch für die anderen Gegenden des menschlichen Körpers.

Unsere Auffassung fußt vor allem auf der Tatsache, daß wir die in Rede stehenden Gefäßveränderungen *in ausgemachten neurogenen Gewächsen*, nämlich in den Rankenneuromen, in voller Entfaltung als wesentlichen Bestandteil der Gewächse gesichtet haben.

Allerdings nimmt man in solchen Geschwülsten zweierlei Geschwulstbestandteile wahr, und dementsprechend muß man unterscheiden zwischen 1. der geschwulstigen Wucherung der nervösen Gewebe, und 2. der geschwulstig-hyperplastischen offenbar induzierten Wucherung der nicht nervösen bodenständigen Gewebe. Als unverkennbare Vorgänge der ersten Art haben wir die rankenförmige geschwulstige Entfaltung der größeren Nervenstränge in der Submucosa und die mehr knotig-diffuse geschwulstige Entfaltung der feineren und feinsten nervösen Geflechte in der Mucosa in Übereinstimmung mit früheren Untersuchern, namentlich mit MASSON, beschrieben. Vorgänge der zweiten Art stellen die Hyperplasie des Muskel-, Fett- und Bindegewebes sowie des Epithelgewebes dar. Diese letzteren Wucherungen sind unseres Erachtens zwar *nervös bedingt* (Riesenwuchs, Literatur s. MASSON), sie selbst aber sind naturgemäß *nicht nervöser Natur*.

Daß die *gewebliche Entfaltung* in der Wandung der befallenen Gefäße nicht etwa nur nervös bedingt, sondern *selbst nervöser Natur* ist, schließen wir allein schon aus dem Aufbau der Gewächse, also aus dem Zusammenhang. Die Hyperplasie des Muskel-, Fett- und Bindegewebes sowie des Epithelgewebes steht allenthalben in innigem örtlichem Zusammenhang mit dem gewucherten Nervengewebe und damit wohl auch in kausaler Abhängigkeit von ihm. Die eigenartige *Gefäßwandwucherung* hingegen hat im Bild der Geschwülste das *Gepräge eines primären und selbständigen Vorganges* (s. Abb. 7). Sie trägt sozusagen im Bauplan der Gewächse sowie die racemös entfalteten Nervenstränge, und wird nicht getragen.

Das hyperplastische nicht nervöse Gewebe ist ferner allerorts leicht als solches erkennbar. Dem ist nicht so bei der in Rede stehenden Gefäßwandveränderung. Hier liegt die intramurale Wucherung eines eigenartigen, ungewöhnlichen Gewebes vor, dessen zellige Bausteine schwer deutbar und bis zu einem gewissen Grad allein schon wegen dieser schwierigen Deutbarkeit, die sie mit den Geweben vieler neurogener Wucherungen teilen, im Bereich eines neurogenen Gewächses auf nervös verdächtig erscheinen.

In dieser Auffassung fühlen wir uns bestärkt durch den Umstand, daß wir unter den schwer faßbaren Zellformen der in Rede stehenden Gefäßwucherung eine, nämlich die sog. epitheloide Quellzelle wiederzuerkennen glauben, von welcher Zellart wir ohnedies bereits vor

Jahren (1940)¹ in einem anderen Zusammenhang (a. a. O. S. 158) betonten, daß es sich um neurogene Nebenzellen handeln könnte.

Maßgebend für unsere schon früher (1940) geäußerte Vermutung, daß die epitheloiden Gefäßwandzellen besondere neurogene Nebenzellen (a. a. O. S. 158) sein könnten, war die auffällige gestaltliche Ähnlichkeit zwischen den arteriovenösen Anastomosen, dem Glomus coccygicum, das bekanntlich allgemein als Konvolut arteriovenöser Anastomosen mit epitheloidzelliger Wandung gewertet wird, einerseits und den nicht chromierbaren Paraganglien (Glomus caroticum, aorticum; Glomerula abdominalia, infraorbitalia, digitalia, caudalia; Literatur s. WATZKA) andererseits. Auf diese Ähnlichkeit hat bereits v. SCHUMACHER (1938) verwiesen. Während er aber auf Grund seiner Wertung der Quellzellen als besonderer Muskelzellen dementsprechend auch die Zellen der aufgezählten Paraganglien von Myoblasten herzuleiten sich versteht, verdächtigen wir, gestützt auf die im Schrifttum günstig aufgenommene These KOHNS und seiner Schule (WATZKA) von der sympathischen Abstammung des Glomus caroticum, auch die epitheloiden Gefäßwandzellen auf neurogene Herkunft.

Für diese Vermutung spricht nunmehr unseres Erachtens durchaus die Tatsache, daß in neurogenen Gewächsen bei der v. RECKLINGHAUSENSchen Neurofibromatose die Wucherung der Quellzellen unverkennbar als tragender Bestandteil der geschwulstigen Entfaltung nervösen Gewebes in Erscheinung tritt.

Bemerkenswert erscheint in diesem Zusammenhang auch der Gehalt an nicht lipoïdigen *chromotropen Stoffen*, der dem Zwischengewebe der Gefäßwand mit seinen Neurofibrillenfügen in gleicher oder ähnlicher Weise eignet wie dem endo-perineuralen Hüllgewebe im Bereich der Bündel des peripheren Nervengewebes, was insbesondere die Einschlußfärbungen (in einem Weinsteinäure-Thioningemisch bzw. Weinsteinäure-Kresylechtviolettgemisch) zeigen.

Die bisher abgehandelte vasculäre Neurofibromatose stellt eine Erkrankung von Arterien und Venen dar.

Aber auch am Ende der Strombahn des Blutes, im Capillargebiet, dort, wo das Capillarnetz von dem capillareigenen nervösen Endnetz mit seinen Beizellen umsponten ist, kann es zur geschwulstig-hyperplastischen Entfaltung der ebenso funktionellen wie gestaltlichen Einheit des *neurovasculären Endnetzes* mit seinen Beizellen kommen, entweder im Vordergrund eines geschwulstigen Geschehens oder mehr in dessen Hintergrund, einmal mehr oder minder selbständig, ein andermal als Teilerscheinung.

¹ FEYRTER, F.: Virchows Arch. 306, 152 (1940).

Wir werten auch die *geschwulstig-hyperplastische Entfaltung des neurovasculären Endnetzes am Ende der Strombahn des Blutes als vasculäre Neurofibromatose*, und zwar in weiterem Sinn.

C. Die vasculäre Neurofibromatose im Capillargebiete des Magens und Darms.

1. In Form von Angiom und Angiomatose bei v. RECKLINGHAUSENScher Neurofibromatose.

Über einschlägige Befunde haben wir bereits in unserer Schrift „Über Neurome und Neurofibromatose“ (1948) in einem anderen Zusammenhang berichtet (a. a. O. S. 64, 68, 85). Wir bringen sie hier kurz unter dem Gesichtswinkel der vasculären Neurofibromatose zur Sprache:

1. Der erbsengroße blutrote Polyp in der Valvula coli des Falles 2 vorliegender Arbeit (s. S. 233) erwies sich histologisch als rein muköses capillares Hämangiom (a. a. O. Abb. 10, S. 68).

Die Endothelzellen sind vielfach hyperplasiert, in die Lichtung vorgewölbt und mit großen, oft dunklen Kernen versehen. Insbesondere aber fallen allenthalben zwischen den Capillaren plasmareiche, dunkel getönte Zellen mit meist großen, oft sehr chromatinreichen, unregelmäßig geformten Kernen auf. Die Gestalt der Zellen wechselt, meist sind sie länglich, spindelig oder auch verästelt. Sie schmiegen sich, wie die Gitterfaserfärbung zeigt, dem Grundhäutchen der Capillaren an oder sie liegen auch etwas von ihm entfernt.

Wir halten diese perithelialen Zellen für sog. adventitielle Elemente und vermuten darüber hinaus, daß es sich zumindest bei einem Teil der Zellen um geschwulstmäßig gewucherte Pericyten handelt. Der Umstand, daß dieser Befund in geschwulstmäßiger Prägung bei der Neurofibromatose aufscheint, legt die Vermutung nahe, daß solche Zellen dem Nervengewebe näher zugehören könnten, als man bisher angenommen hat.

In der Tela submucosa unter dem Geschwülstchen zeigen größere arterielle Gefäßäste das Bild umschriebener wohlgekennzeichneter vasculärer Neurofibromatose.

Wir nennen das Geschwülstchen ein *endo-peritheliales Hämangiom* und erblicken in ihm eine selbständige geschwulstige Entfaltung des angioneuronalen Endnetzes mit seinen Beizellen.

Eine mehr *diffuse (capillare) Hämangiomatose ohne geschlossene Knotenbildung* hat in einem der plattenförmigen Rankenneurome des gleichen Falles statt (Abb. 15).

Während in der Submucosa der geläufige Befund eines Rankenneuromes mit mustergültiger vasculärer Neurofibromatose und Hyperplasie des Fettgewebes vorliegt, bietet die verdickte Schleimhaut in scharfer Absetzung gegen die eigentliche Submucosa das Bild einer eigenartigen zellig-feinfaserigen Wucherung dar. Der zellige Grundstock wird teils von Elementen mit großen eiförmigen, chromatinarmen, teils von Elementen mit kleinen eiförmigen, chromatinreichen Kernen gebildet. Dazwischen liegen locker verstreut Lymphocyten, Plasmazellen, Mastzellen und *reichlich oxyphil gekörnte Leukocyten* (vgl. Abb. 1, S. 113 in „Über Neurome und Neurofibromatose“).

In der oberen und obersten Schicht treten dichtliegende Capillaren und weite Bluträume mit capillarer Wand (Riesencapillaren) oder auch mit etwas dickerer,

von kollagenen Fasern gebildeter Wandung, die das Aussehen postcapillarer Venchen bieten, immer mehr hervor. Vielerorts begegnet man Capillarsprossen. Der Bau der Capillaren kann ein gewöhnlicher sein, meist aber entspricht er der vorhin für das Angiom gegebenen Darstellung. Es handelt sich demnach auch hier

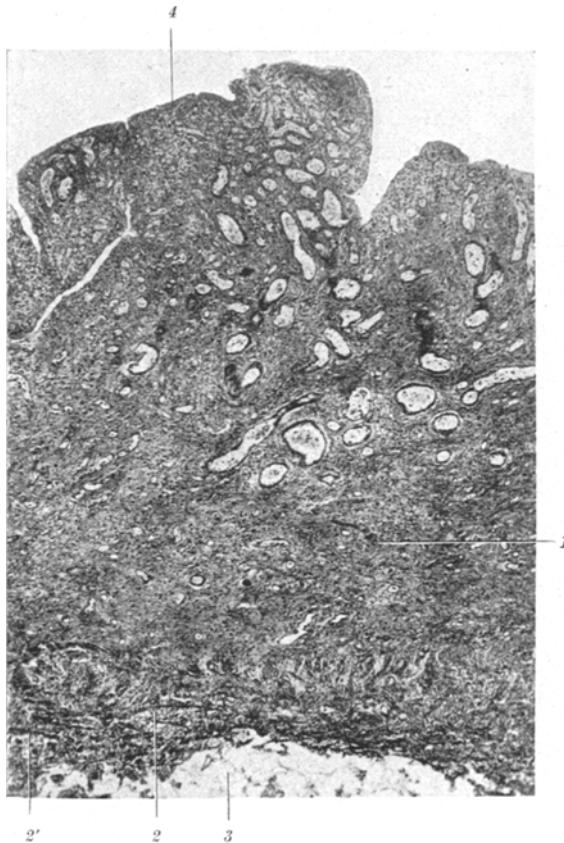


Abb. 15. 49jährige Frau (L. Ö. Nr. 1238/1934. Pathologisches Institut der Universität Wien. v. RECKLINGHAUSENSche Neurofibromatose. Formol. Celloidin-Paraffin. MALLORYS Bindegewebsfärbung. Vergrößerung 42fach. Rankenneurom der Schleimhaut des Ileum. 1 Neurofibromatose der Tunica propria mit entzündlichem Einschlag und Angiomatose namentlich der oberen Schicht; 2, 2' Bündel der aufgesplitteten Muscularis mucosae; 3 lipomartig gewuchertes submukosés Fettgewebe; 4 faltig-zipflige Oberfläche.

(neben der einfachen capillaren) um eine endo-peritheliale capillare Wucherung, nur mehr diffus im Sinne einer *capillaren Angiomatose*, weniger um eine geschlossene knotige Bildung wie in dem Angiom.

Die geschilderte eigenartige zellig-feinfaserige Wucherung, die das histologische Bild beherrscht, und in deren Bereich die Angiomatose nur herdförmig aufscheint, deuten wir als endo-perineurale Neurofibromatose mit entzündlichem Einschlag, d. h. als geschwulstige

Entfaltung der endo-perineuralen Hüllzellen der nervösen Endnetze in der eigentlichen Schleimhautschicht. Die großen chromatinarmen Kerne werten wir als Kerne perineuraler, die kleinen chromatinreichen Kerne als solche endoneuraler Elemente. Diese Deutung ergibt sich allein schon aus dem Zusammenhang, nämlich aus dem ganzen Aufbau des Gewächses.

Die geschwulstig-hyperplastische Entfaltung des neurovasculären Endnetzes mit seinem endoperineuralen Hüllgewebe unter gleichzeitiger geschwulstiger Entfaltung des Histiocyten- und Fibrocyten-systems der Örtlichkeit, in welches die zelligen Ausläufer des Endoperineurium unseres Erachtens sich fortsetzen, macht das Wesen der Neurofibrome des Magen-Darmschlauches aus. Wir werten auch diese geschwulstig-hyperplastische Entfaltung des neurovasculären Endnetzes mit seinen endoperineuralen Beizellen als *vasculäre Neurofibromatose des Capillargebietes*, und betonen ihren *entzündlichen Einschlag*.

*2. Die vasculäre Neurofibromatose mit entzündlichem Einschlag,
bei und ohne v. RECKLINGHAUSENSCHE Neurofibromatose.*

a) In Neurofibromen des Magens und Darmes.

Als Neurofibrome des Magen-Darmschlauches haben wir insbesondere die von uns häufig gesichteten zartfaserigen Fibrome in der *Submucosa* des Ileum beschrieben¹. Ihr *Beginn* begegnet in Form einer umschriebenen Entzündung mit Entwicklung eines eigenartigen Granulationsgewebes, das *reichlich oxyphil gekörnte Leukocyten* enthält. Die Frage, ob solche Knötchen auch aus seröser Entzündung im Sinne RÖSSLERS und EPPINGERS hervorgehen können, erscheint offen. Die grundsätzliche Rolle der Blutgefäße bei der *Entwicklung* dieser sowie der mesenchymalen Gewächse im allgemeinen glauben wir im Sinne HUECKS zur Genüge dargelegt zu haben. Aber im Erscheinungsbild der *fertigen* Fibrome des Magens und Darmes kommt es, wie die Erfahrung lehrt, neben dem Fibromgewebe für gewöhnlich *nicht zu vordrängender Entfaltung* des Gefäßgewebes (Angiofibrome).

b) In eigenartigen Polypen der Pars pylorica ventriculi.
*Circumvasculäre konzentrisch geschichtete
Körperchen*².

Ungleich bemerkenswerter und augenfälliger als in den Neurofibromen ist die Beteiligung des Gefäßgewebes in den neurofibromatösen Polypen, die wir fast ausschließlich im Bereich der Pars pylorica ventriculi gesichtet und ausführlich beschrieben haben². Die in Rede

¹ Siehe FEYRTER: Über Neurome und Neurofibromatose, nach Untersuchungen am menschlichen Magen-Darmschlauch, III. Kapitel.

² Siehe FEYRTER: Über Neurome und Neurofibromatose, nach Untersuchungen am menschlichen Magen-Darmschlauch, IV. Kapitel (S. 109—121, Abb. 1—3).

stehenden Polypen sind neben einer nur bescheidenen Entfaltung des Drüsengewebes gekennzeichnet durch eine das Bild beherrschende, gefäßführende eigenartige Wucherung des Zwischengewebes teils von zellig-feinfaseriger, teils von capillarenreicher, zellig-grobfaseriger Beschaffenheit mit wellig-wirteligem und kreisförmig geschichtetem Gefüge. Man kann die besagte Wucherung des Zwischengewebes beim ersten Anblick als Granulationsgewebe deuten, dem der ganze Formenreichtum eines solchen eignet, wobei der Gehalt an Riesenzellen, und unter den Blutzellen der ungewöhnliche Reichtum an *eosinophil gekörnten Leukocyten* beeindruckt. Das kreisförmig geschichtete und wirtelige lockere Gefüge der Wucherung steht in einem wesentlichen Zusammenhang mit der unverkennbar vorliegenden Gefäßneubildung (Abb. 16) und ist auf eine besondere *Entfaltung des perivasculären Hüllgewebes* zurückzuführen, unter dessen Zellen sich unter anderem solche mit großen chromatinarmen und solche mit kleinen chromatinreichen eiförmigen Kernen unterscheiden lassen. Wir beziehen die großen Kerne auf perineurale, die kleinen auf endoneurale Elemente oder ihnen vergleichbare Zellen (a. a. O. Abb. 1, S. 113).

Unsere Auffassung, daß es sich um *neurofibromatöse* Wucherungen handelt, läßt sich vorerst nur mittelbar begründen, wie wir dies ausführlich andernorts (a. a. O.) dargetan haben. Für unsere Auffassung spricht 1. das Vorkommen der zellig-feinfaserigen Wucherung in einem Rankenneurom bei Neurofibromatose (s. Fall 2, S. 242), sowie in Polypen der Pars pylorica ventriculi bei Neurofibromatose (s. Fall 3, S. 234) sowie im perivasculären Gewebe größerer Gefäße in einem Rankenneurom; 2. die ungewöhnlich häufige Vergesellschaftung der Polypen der Pars pylorica ventriculi mit ausgemachten neurogenen Gewächsen des Magen-Darmschlauches; 3. die Beschränkung der Wucherung auf jene Zonen der Schleimhaut, in denen auch die ausgemachten neuromartigen Wucherungen der feinen Geflechte des Plexus Meissneri sich zu entfalten pflegen; 4. vielleicht der reiche Gehalt an chromotropen, nicht lipoidigen Stoffen (Einschlußfärbungen in einem Weinsteinsäure-Thioningemisch und in einem Weinsteinsäure-Kresylechtviolettgemisch), der dem musterhaften Nervenbindegewebe in bevorzugtem Maße eignet; 5. die vasculäre Neurofibromatose von submukösen Gefäßästen unterhalb der Polypen.

Innerhalb der Polypen selbst, insbesondere jener mit zellig-grobfaseriger Wucherungsform, begegnet man neben den vorherrschenden capillaren Gefäßen mit mehr oder minder lebhafter Wucherung perithelialer Elemente in Form circumvasculärer konzentrisch geschichteter Körperchen (Abb. 16) allenthalben auch dicken kleinen Arterien und Arteriolen, deren Wand oft von eigenartiger epitheloid-zelliger Beschaffenheit, ein andermal homogenisiert, förmlich fibrinoid

verquollen oder reich an verklumpten elastischen Fasern erscheint. Oftmals erscheint die Wand verdickerter Gefäße aufgelockert, netzig gefügt und dabei konzentrisch geschichtet, ohne scharfe Grenze in die umgebende zellig-faserige Wucherung übergehend und von einem wechselnd dichten Mantel kleiner Rundzellen umgeben.

Es ist schwer, ja unmöglich, bei dieser vorwiegend perivasculären Neurofibromatose jede einzelne der verschiedenen Zellformen mittels der verfügbaren

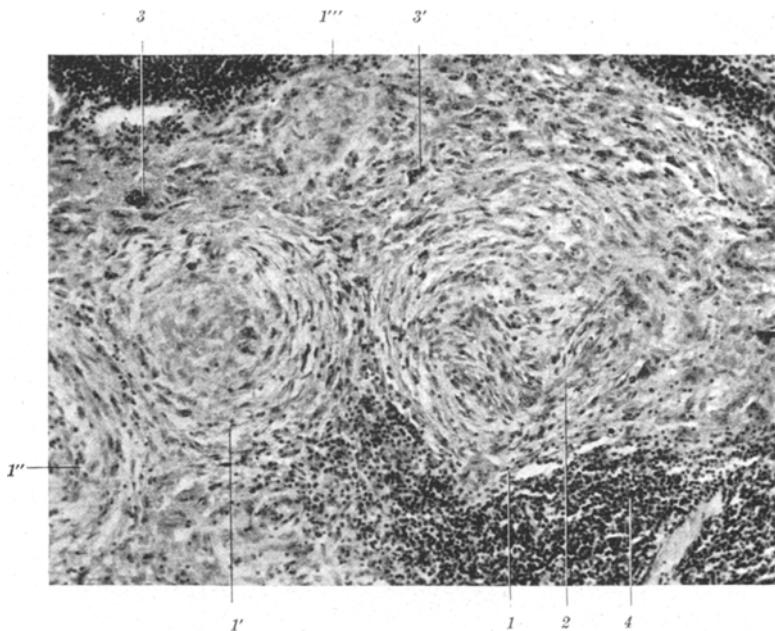


Abb. 16. 81jährige Frau (L. Ö. Nr. 46/1928). Prosektur des Wilhelminen-Spitales, Wien XVI). Myomalacia cordis. Formol. Paraffin. Hämatoxylin-Eosin. Vergrößerung 125fach. Eigenartig neurofibromatöser Polyp der Pars pylorica ventriculi mit entzündlichem Einschlag. Vasculäre Neurofibromatose des Capillargebietes mit Entfaltung des perivasculären Hüllgewebes zu konzentrisch geschichteten Körperchen (1, 1', 1'', 1'''); 2 Endothelrohr; 3, 3' Riesenzellen; 4 Lymphocytenanhäufung.

Färbungen auf musterhafte Vorbilder hinzuwerfen. Wir beschränken uns auf die Betonung, daß die geschilderten Gefäßveränderungen in einer offenbar neurofibromatösen Wucherung mit entzündlichem Einschlag zur Beobachtung kommen und diesem verwickelten Lebensvorgang zugehören. Die Gefäßveränderungen stehen nicht sozusagen einzlig da, sie finden sich vielmehr in dieser oder jener Form auch sonst im Granulationsgewebe. Doch soll dieser Hinweis unsere Deutung der vorliegenden Wucherung als einer besonderen neurogenen nicht vermindern, sondern deren Deutung soll vielmehr unsere bisherigen Vorstellungen von der neurogenen Bedingtheit und dem nervösen Gewebsanteil auch im sonstigen Granulationsgewebe erhöhen.

c) In Rankenneuromen des Darmes.

Neurofibromatöse Wucherungsvorgänge mit entzündlichem Einschlag und perivasculäre Gefäßveränderungen der geschilderten Art haben wir ferner

in den polypösen und in den winzigen plattenförmigen Rankenneuromen des Falles 3 (s. S. 234) gesichtet und schließlich haben wir neurofibromatöse Wucherungsvorgänge mit geringem entzündlichem Einschlag und nur bescheidener Capillarsprossung im Bereich des großen plattenförmigen Rankenneuroms des gleichen Falles in der Adventitia größerer Arterien und Venen beobachtet.

Die auffällige *Eosinophilie*, die allen diesen neurofibromatösen Wucherungen mit entzündlichem Einschlag entweder anfangs oder dauernd eignet, legt den Gedanken an ein *allergisches* Geschehen naturgemäß sehr nahe. Vielleicht sollte in diesem Zusammenhange viel mehr als bisher beachtet werden, daß die cutanen Knoten der v. RECKLINGHAUSENSchen Erkrankung in der Regel nicht angeboren sind, sondern im Leben nach der Geburt sich entwickeln, oft plötzlich auftreten, und daß dieses plötzliche Aufschließen gegebenenfalls zugleich mit einem fieberrhaften Gelenkrheumatismus erfolgen kann. Auch die Vermehrung und das Wachstum der cutanen Knoten im Rahmen gewisser Umstimmungen des Organismus, etwa durch eine Schwangerschaft, erscheint in dieser Hinsicht sehr bemerkenswert.

So wie sich die verschiedenen Arten der gastroenteralen Neurome mit und ohne v. RECKLINGHAUSENSche Neurofibromatose finden, so auch die vasculäre Neurofibromatose in so gut wie allen ihren Arten. Die eigentliche vasculäre Neurofibromatose des Magen-Darmschlauches ohne gleichzeitige v. RECKLINGHAUSENSche Neurofibromatose kennen wir vorerst allerdings nur in Gestalt seltener singulärer Knötchen, d. h. nodulärer Aneurysmen, und dies vermutlich deshalb, weil sie an und für sich nicht häufig ist und ihre anderen Erscheinungsformen sich nur histologisch, also durch Zufall fassen lassen. Bei der gastroenteralen Neurofibromatose hingegen haben wir sie niemals vermißt und insbesondere in Fall 2 häufiger gesichtet. Wie sehr sie im Körper des Neurofibromatösen verbreitet sein kann, geht ungleich mehr als aus unseren Befunden aus den Untersuchungen REUBIS hervor (s. S. 250 ff.).

Die vasculäre Neurofibrose des Magen-Darmschlauches.

Bei der im vorstehenden abgehandelten vasculären Neurofibromatose der Arterien und Venen des Magen-Darmschlauches handelt es sich, wie bereits mehrfach ausgeführt, stets um den *Lebensvorgang geschwulstiger und hyperplastischer Entfaltung des gefäßigenen Nervengewebes* (sowie des gefäßigen Capillargewebes in der Tunica externa), welcher Lebensvorgang das *Wesen* der Veränderung ausmacht. Dies ist die *eigentliche* vasculäre Neurofibromatose des Magen-Darmschlauches. Ihr schließen sich z. B. in peptischen Geschwüren, bei der Appendicite neurogène und andernorts Gefäßveränderungen an, die man als vasculäre Neurofibromatose im weiten Sinne werten

könnte, die wir aber besser als *vasculäre Neurofibrose* bezeichnen wollen, weil bei ihr eine eigentlich geschwulstige Note des Wucherungsvorganges fehlt. Sie ist der eigentlichen *vasculären Neurofibromatose* im histologischen Bilde zwar *grundsätzlich ähnlich*, weicht von ihr jedoch im einzelnen fühlbar ab so wie ein Vorwurf von der unterschiedlichen Ausführung. Aber auch die ganze jeweilige Sachlage, in der sie begegnet, ist eine andere. Sie scheint im Rahmen von Geschehnissen auf, die wesentlich *auch andere Lebensvorgänge* in Form grober Kreislaufstörung mit Gewebsvernichtung sichtbarlich umfassen, wie insbesondere in den peptischen Geschwüren.

a) Im Boden der peptischen Geschwüre.

Zwar ist auch dieses Geschehnis sehr wahrscheinlich (s. v. BERGMANN) durch eine Störung in der Lebensverrichtung des gefäßeigenen Nervengewebes *ausgelöst*, und die Pathomorphologie der Gefäßveränderung besteht gleichfalls augenscheinlich in einer Wucherung des gefäßeigenen nervösen Beigewebes, vorzüglich in Form einer Intimawucherung mit Schwund der Media, gegebenenfalls mit noduläraneurysmatischer Verunstaltung, — Veränderungen, die als reaktiv und ohne unsere Deutung schon längst beschrieben sind. Aber hier ist die verursachende gestörte Lebensverrichtung des gefäßeigenen Nervengewebes anfangs eine rein leistungsmäßige und die schädliche Auswirkung am Parenchym beherrscht zunächst das Bild, wohingegen die besagte Störung in der Lebensverrichtung des gefäßeigenen Nervengewebes *gestaltlich faßbar* erst später, *sekundär* in Erscheinung tritt.

Wir stellen hierbei die Wucherung des gefäßeigenen Nervengewebes den bekannten neuromartigen Wucherungsvorgängen am Plexus submucosus und myentericus im Boden der peptischen Geschwüre (ASKANAZY, STOERK) vergleichend an die Seite.

b) Bei der Appendicite neurogène (MASSON).

Einschlägige Gefäßveränderungen haben wir oftmals auch bei der Appendicite neurogène, insbesondere bei Verödung des Wurmfortsatzes, gesichtet, meist in Form von Intimaverdickungen, die gelegentlich myxomatös erschienen, selten einmal auch in Form noduläraneurysmatischer Aufreibungen mit eigentlich korbartiger Muskelfaserwucherung in der Adventitia. Diese Veränderungen stimmen aber mit der mustergültigen *vasculären Neurofibromatose* vorliegender Arbeit wieder nur grundsätzlich, keineswegs völlig überein.

Wenn wir für die vorstehend abgehandelten Gefäßveränderungen, obwohl sie von der eigentlichen *vasculären Neurofibromatose* nicht

grundsätzlich abweichen, dennoch eine besondere Bezeichnung wählen, so geschieht dies, wie betont, vor allem deshalb, weil man ihnen im Rahmen von Geschehnissen begegnet, die nicht zu den Geschwülsten zählen. Freilich zeigt sich auch hier wieder der Fluß der Dinge im Naturgeschehen, der unsere Einteilungen und Benennungen so häufig gewaltsam erscheinen läßt.

Dieser Fluß der Dinge beruht beim vorliegenden Gegenstand darauf, daß eine funktionelle Störung des Angioneurium und der neurovasculären Endnetze des Capillargebietes in Weiterentwicklung der RICKERSchen Gedankengänge bei allen gestörten Lebensvorgängen als primär vorzustellen ist. Für das Zustandekommen des *gestaltlichen Gesamtbildes* einer krankhaften Gewebsveränderung ist aber dann von Wesen, ob und wie lange solche Störungen rein leistungsmäßige bleiben; ob, wann, in welcher Art und in welchem Grade sie gestaltlich faßbar werden; ob, wann, in welcher Art und in welchem Grade die Auswirkung solcher Störungen an den versorgten Geweben gestaltlich faßbar in Erscheinung tritt.

Anhang. Die vasculäre Neurofibromatose (Neurofibrose) außerhalb des Magen-Darmschlauches in Form singulärer Knötchen.

Es sind rein äußere Umstände, daß uns von den einschlägigen Beobachtungen unserer früheren Institute (Danzig 1936—1941; Graz 1941—1946) augenblicklich nur die folgende eines vom Chirurgen aus dem *axillaren Fettgewebe* entfernten *Knötchens* aus unseren Aufzeichnungen zur Verfügung steht. Sonstige krankhafte Erscheinungen wies der Operierte angeblich nicht auf.

Histologisch handelt es sich um eine spindelig aufgetriebene Arterie, die an den beiden Enden der Spindel wenig verändert erscheint. Die Aufreibung bedingt durch eine mächtige zellig-feinfaserige Wucherung der Intima mit Verdünnung, ja völligem Schwund der Media an der Kuppe der Aufreibung; hier die Membrana elastica interna in ein verklumptes Fasernetz verwandelt. Die Intimaverdickung stellenweise angedeutet myxomatös, ihre Zellen vom Aussehen bindegewebiger, zum Teil auch epitheloider Elemente. Die Tunica externa faserig verdickt, reich an neugebildeten capillären Vasa vasorum, die zum Teil in die äußere Schicht der Intimawucherung vorgeschoben erscheinen. Lipoide Ablagerungen und entzündliche Ansammlungen weißer Blutkörperchen fehlen.

Im Untersuchungsgut vorliegender Arbeit tritt die eigentliche vasculäre Neurofibromatose ganz überwiegender innerhalb von Ranken-neuromen und in nächster Nachbarschaft sonstiger neurogener Gewächse in Erscheinung. Das ist sein Vorteil, insofern als hierdurch die Gefäßerkrankung allenthalben als Bestandteil neurofibromatöser geschwulstig-hyperplastischer Wucherungsvorgänge entgegentritt und ihre wahre Natur auf diese Weise unmittelbar erhellt. Aber die einseitige Beschränktheit des Untersuchungsgutes auf die gastroenterale Form der v. RECKLINGHAUSENSchen Neurofibromatose hat auch ihren Nachteil, weil hierbei die Tatsache, daß die Gefäßerkrankung völlig unabhängig und fernab von neurogener Gewächsbildung gleichfalls sich entwickelt, zwar nicht verborgen blieb, aber im ganzen wenig

beeindruckt. Diese Kennzeichnung der eigentlichen vasculären Neurofibromatose als einer im Körper verbreiteten von örtlicher Geschwulstbildung unabhängigen Gefäßerkrankung erhellt hinwieder unmittelbar aus REUBIS Untersuchungsgut (s. u.), in dem freilich die Musterung neurogener Gewächse fehlt, was als Hemmung in der Erkenntnis des eigentlichen Wesens der Gefäßerkrankung sich auswirkte.

Das Schrifttum über die vasculäre Neurofibromatose.

1. In Rankenneuromen bei und ohne v. RECKLINGHAUSENSche Neurofibromatose.

Gefäßveränderungen an sich sind in solchen Gewächsen (des Wurmfortsatzes) geschildert worden. MASSON betont eine durch Hypertrophie der glatten Muskulatur und durch interstitielle Sklerose bedingte Wandverdickung der Arterien neben einer häufigen Intimawucherung (vgl. auch S. 254). SCHERER beschreibt im Mesenteriolum eines ganglioneuromatos veränderten Wurmfortsatzes eine lockere Endothel- und Bindegewebswucherung im Bereich der Intima und eine vollkommene Aufsplitterung der Media durch eindringendes Bindegewebe. Es ist demnach anzunehmen, daß die vasculäre Neurofibromatose, die wir beschrieben haben, in den bisher beobachteten Rankenneuromen des Wurmfortsatzes nicht vorliegt.

2. In der Nachbarschaft von Neuromen bei und ohne v. RECKLINGHAUSENSche Neurofibromatose.

Einschlägigen Angaben sind wir im Schrifttum nicht begegnet.

3. Ohne örtlichen Zusammenhang mit Neuromen bei v. RECKLINGHAUSENScher Neurofibromatose.

Über einschlägige Gefäßveränderungen finden sich im älteren und neueren Schrifttum einige wenige mehr ungefähre Angaben (Literatur bei REUBI). Eine Deutung ihrer Befunde geben die Autoren nicht. Die erste richtiggehende und zugleich ausgezeichnete Beschreibung der wesentlichen Erscheinungsformen der in Rede stehenden Gefäßveränderungen stammt von F. REUBI (1944) aus dem Institute RUTISHAUSERS, der sie freilich anders gedeutet hat. Er unterscheidet folgende Formen, die sich an den Arterien der Niere und Nebennieren und deren Kapseln, an den Kranzarterien des Herzens, an den Arterien der Hypophysis, der Thryoidea und des Pankreas vorfanden.

1. Forme intime pure des petites artères.
2. Forme intime et anévrismale des artères de plus fort calibre.
3. Forme nodulaire.

Seiner 1. Form entspricht im großen und ganzen unsere Beschreibung
a) der einfachen, b) der fortgeschrittenen intimalen vasculären Neuro-

fibromatose, und vermutlich im wesentlichen auch die Schilderung der älteren Untersucher (s. SCHERER). Gewisse geringe Unterschiede zwischen REUBIS und unserer Befundung erklären sich wahrscheinlich zum Teil durch die Verschiedenheit der gemusterten Organe und die Verschiedenheit des Kalibers der untersuchten Gefäße. Die zellige intime Wucherung leitet REUBI vom Endothel und von Bindegewebszellen der Intima ab, wir von epitheloiden Gefäßwandzellen und zelligen Elementen, die wir von Bindegewebszellen nicht unterscheiden können. Uns ist die Veränderung an den befallenen Gefäßen sowohl diffus wie circumscript begegnet.

Der 2. Form REUBIS entspricht im großen und ganzen unsere Beschreibung der *nodulär-aneurysmatischen intimalen Form der vasculären Neurofibromatose*, die wir als circumscripte Veränderung gesichtet haben. Die Ähnlichkeit der Knötchen mit einem Aneurysma ist wohl mehr eine äußerliche. Das Wesen der Veränderung ist eine noduläre, zirkuläre Intimaverdickung, die bogig auslädt und durch Druck die Media zum Schwund bringt, welche Erklärung übrigens auch REUBI nicht ablehnt. Niemals haben wir in solchen Knötchen oder auch anderswo im Bereich befallener Gefäßstrecken wuchernde Vasa vasorum gesichtet, welche von außen kommend in die Gefäßwand eingedrungen waren und sie bis in die Lichtung durchquert hätten. Stets hat es sich vielmehr um abgehende Äste gehandelt, die capillare Vasa vasorum in die Tunica externa des Stammgefäßes rückläufig liefern können, aber auch gefäßerne Felder versorgen.

Die 3. Form REUBIS, die Forme nodulaire, haben wir in unserem Untersuchungsgut nicht gesichtet. Es handelt sich hierbei um die Entwicklung wohlbegrenzter spindelzelliger Knötchen an der Grenze zwischen Media und Adventitia, die in ihrer Mitte oder am Rand fast immer ein offenbar vom Stammgefäß abgezweigtes feines manchmal thrombosiertes, häufig hyalinisiertes Gefäßchen enthalten. Die Knötchen gehen nach REUBI wahrscheinlich aus der Wand des besagten capillaren Gefäßes als endotheliale Wucherung von vermutlich netzförmigem Gefüge hervor.

Wir werten die Veränderung als *periarterielle noduläre Neurofibromatose*.

Die von uns so genannte *epitheloidzellige Form der vasculären Neurofibromatose* kommt in REUBIS Untersuchungsgut offenbar nicht vor. Auch wir haben sie in unserem Fall 3 vermißt.

Das Wesen der von ihm beschriebenen Gefäßveränderungen erblickt REUBI in einer *Endothelproliferation*, die bei der v. RECKLINGHAUSENSchen Neurofibromatose eine sehr allgemeine Erscheinung sei und die lymphatischen Hüllen der Nerven ebenso wie die Capillaren, die Vasa vasorum und die Arterien feinen Kalibers befalle.

Möglicherweise spielt die Hypophyse beim Zustandekommen der Gefäßveränderungen eine maßgebliche Rolle. Die Frage, ob nicht vielleicht eine Neurofibromatose des arteriellen Sympathicus vorliege, wirft REUBI für die peripherische noduläre Form der Erkrankung auf, bezeichnet aber diese Vermutung als wenig wahrscheinlich; in der Tat sind die von ihm angeführten Momente (Lage und Tumorform der Knötchen, angebliche Ähnlichkeit der ovalen Kerne in den Zellen der Knötchen mit den Kernen der SCHWANNSchen Zellen und der Zellen der Neurinome) für die Bejahung der Frage unzureichend bzw. kaum zutreffend. Zusammenfassend beschränkt sich REUBI auf die Feststellung, daß es sich um „einen neuen Typ von Gefäßveränderungen, der mit der Neurofibromatose zusammenhängt“, handle.

Der Unterschied zu der in vorliegender Arbeit entwickelten Anschauung ist offenkundig. Wir bezeichnen die Wucherung des Fettgewebes, des Muskelgewebes und des Epithelgewebes in den Ranken-neuromen als Wucherungen, die mit der örtlichen Neurofibromatose zusammenhängen, nicht jedoch die Gefäßveränderungen. Diese sind nicht nervös bedingt, sondern selbst nervös, d. h. sie stellen nur eine besondere Form, nämlich die vasculäre Form, der Neurofibromatose dar. Man kann zu dieser Deutung nicht kommen, solange man als zelliges Vorbild der Wucherung SCHWANNSche Zellen oder Neurinomgewebe vor Augen hat, denn mit diesen hat sie keine Ähnlichkeit und auch nichts zu tun. Es handelt sich vielmehr um die geschwulstige Entfaltung eines besonderen nervösen Gewebes, nämlich des gefäß-eigenen neurogenen Beigewebes, eines unter diesem Gesichtspunkt bisher wenig erforschten Gewebes, das vermutlich neuromesodermaler, vielleicht auch neurektodermaler Natur ist, in dem sich jedoch vorerst nur die epitheloide Quellzelle gestaltlich schärfer fassen läßt.

4. In Form singulärer Knötchen.

Ein solcher Befund scheint im bisherigen Schrifttum, soweit ersichtlich, nicht auf.

5. In Form von Angiom und Angiomatose bei v. RECKLINGHAUSENScher Neurofibromatose.

Eine überaus eindrucksvolle einschlägige Beobachtung hat HARBITZ mitgeteilt; er wertet freilich die Gefäßwucherung als sekundären Vorgang in neurogenen Gewächsen.

Sehr bemerkenswerte Beziehungen zwischen neurogener Gewebswucherung und Gefäßneubildung sind übrigens in den Gliomen schon lange aufgefallen, in Form der in Einzelbeobachtungen vielfach erwähnten angiomatösen Bildungen in solchen Geschwülsten. SCHERER

(1933) hat sie als Grenzfall reaktiver und blastomatöser Wucherung gewertet, bei der die Gefäßneubildung schon in ihren Anfängen, noch mehr bei weiterer Entfaltung eine Einheit mit der gleichfalls wuchernden perivasculären Glia bilde. HORTEGA (1932, angeführt nach SCHERER) erblickt überhaupt in einem „gliovasculären System“ den Baustein des Gliomwachstums, mit welcher Auffassung sich die von uns (vgl. RICKER und HUECK) für die Neurome oben entwickelte Vorstellung gut vergleichen läßt.

Der Standpunkt MELLERS (und MARBURGS 1928) schließlich, daß bei der sog. CZERMAK-V. HIPPELSchen Netzhauterkrankung das Primäre die Gliomatose, die Gefäßwucherung hingegen das Sekundäre sei, findet (wie in dem oben angeführten HARBITZSchen Fall von Neurofibromatose) seine Begründung in der Beobachtung des *klinischen Ablaufes* der Geschwulstentwicklung. Die Vorstellung freilich, daß auch bei dieser Erkrankung die geschwulstige Wucherung eines gliovasculären Zellsystems mit örtlich und zeitlich wechselndem Ausmaß in der Entfaltung der beiden geweblichen Elemente die *Grundlage* des ganzen Geschehens abgebe, wird hierdurch nicht berührt.

6. Mit entzündlichem Einschlag.

Die geschwulstige Entfaltung des neurovasculären Systems am Ende der Strombahn und seines Mantels aus den feinsten Ausläufern des Endoperineurium zum Neurofibrom hat nach unseren Erfahrungen entzündlichen Einschlag. Sie beginnt als eine Art besonderen Granulationsgewebes, und dies ist im Sinne HUECKS leicht verständlich, gegebenenfalls vielleicht als seröse Entzündung (RÖSSLE, EPPINGER). Ein Schrifttum zu diesem Gegenstand scheint es außer den grundlegenden Arbeiten HUECKS und unserer kürzlichen Veröffentlichung¹ nicht zu geben, wenigstens nicht in neuerer Zeit.

Daß seinerzeit VIRCHOW die Fibrome aus Entzündung hervorgehen ließ, ist bekannt. Dieser Anschauung ist, wie gleichfalls bekannt, gemeinhin widergesprochen worden mit dem Einwand, daß entzündliche fibromatöse Wucherungen keine echten Geschwülste, keine Fibrome seien. Der Einwand hat in dieser Form nicht Unrecht, aber daß am Anfang auch der Fibrombildung die Entwicklung einer Art besonderen Granulationsgewebes steht, wird durch ihn noch nicht widerlegt. Es geht nur die Frage, warum sich gegebenenfalls ein solches Granulationsgewebe zum Fibrom, also zur Geschwulst, fortentwickelt, naturgemäß ihrer Wege (s. HUECK).

Nach REUBI wird im Schrifttum über die Neurofibromatose von verschiedenen Untersuchern die Ansicht vertreten, daß die Neurofibrome vasculären Ursprungs seien (KAWASHIMA, HERXHEIMER und ROTH, DU BOIS, LAHMANN und PHILIPPSON, CAILLAU, FÖRSTER und GAGEL). Soweit in diesen Arbeiten ausgeführt wird, daß das Neurofibromgewebe vom Bindegewebe arterieller oder venöser Gefäße seinen Ausgang nehme, sind wir anderer Meinung. Dies ist ebensowenig der Fall wie die angebliche Herkunft des Myomgewebes von der glatten Muskulatur arterieller Gefäße.

¹ FEYRTER, F.: Über Neurome und Neurofibromatose, nach Untersuchungen am menschlichen Magen-Darmschlauch. III. Kapitel.

7. Innerhalb von Neuromen.

Über einschlägige Gefäßveränderungen in Neurinomen hat vor allem SCHERER (1934, Literatur) berichtet, ohne sie freilich als vasculäre Neurofibromatose zu werten.

Er hebt als wesentlich einerseits (unter Hinweis auf MASSON, 1930) die Wucherung der Intima, andererseits die bis zum Schwund fortschreitende Verdünnung der Media hervor, wobei er zwei Formen der Intimaverdickung unterscheidet: eine faserig-homogenisierende und eine faserig-lamelläre Form mit netzartiger Anordnung.

Keine dieser beiden Erscheinungsformen¹ stimmt mit der einfachen bzw. vorgeschrittenen intimalen Form der vasculären Neurofibromatose, die in vorliegender Arbeit als mustergültige Neurofibromatose der Arterien und Venen beschrieben wurde, *völlig* überein. Diese haben wir in knotigen Neuromen auch nicht gesichtet. Vielleicht mehr als die von SCHERER geschilderten Gefäßveränderungen beschäftigen uns übrigens in den Neuromen eigenartige epitheloid-zellige Gefäßwandwucherungen (s. S. 238).

Hinsichtlich der Deutung der Gefäßveränderungen hat SCHERER erwogen, ob es sich um eine sog. kompensatorische Intimawucherung (s. JORES) oder um eine koordinierte Störung wie bei den Skeletterkrankungen der Neurofibromatose oder um eine Art neurogen bedingten Riesenwuchses handle. Alle diese Vermutungen hat SCHERER offen gelassen. Aber es bleibt sein *nicht geringes* Verdienst, auf die Häufigkeit besonderer, nicht sekundärer Gefäßveränderungen insbesondere in Neurinomen verwiesen, das „Essentielle“ dieser Erscheinung betont und die Ähnlichkeit mit gewissen älteren Beobachtungen an Gliomen angemerkt zu haben.

Das Schrifttum über die vasculäre Neurofibrose.

Einschlägige Gefäßveränderungen im Boden älterer peptischer Geschwüre sind seit langem bekannt. Freilich sind sie bisher nicht als vasculäre Neurofibrose gedeutet worden. Ihre planmäßige Untersuchung im Licht der neuen These steht aus. Einschlägige Gefäßveränderungen bei der Appendicite neurogène, über die wir kurz berichtet haben, sind im Schrifttum anscheinend noch nicht bekannt.

Anhang. Die Gefäßveränderungen bei der sog. mucoiden Degeneration des peripheren Nervengewebes (KRÜCKE).

Offenkundig einschlägige Gefäßveränderungen hat KRÜCKE (1939) bei der sog. mucoiden Degeneration des peripheren Nervengewebes aufgedeckt. Sie ähneln jedoch der mustergültigen vasculären Neurofibromatose und Neurofibrose nur grundsätzlich, keineswegs stimmen sie mit ihr *völlig* überein; sie unterscheiden sich von ihr allein schon durch ausgesprochen entzündliche Kennzeichen. Aber auch diese Gefäßkrankung führt zu einem *völligen* Umbau der Gefäßwand durch Intimaproliferation bis zum Verschluß der Lichtung einerseits, durch Schwund

¹ SCHERER: Virchows Arch. 289, 133, Abb. 5 (1933).

der Elastica und Muscularis andererseits. Auch umschriebene knotig-aneurysmatische Veränderungen scheinen hier vorzuliegen. KRÜCKE deutet die Gefäßerkrankung als Ursache der Entartungsvorgänge am Nervengewebe, welche Vorstellung sich freilich zumindest auf die Verhältnisse bei der v. RECKLINGHAUSENSchen Neurofibromatose nicht gut anwenden läßt. Vielleicht liegt vorerst der Gedanke näher, daß es sich bei der mucoiden Degeneration KRÜCKES um eine beigeordnete Erkrankung des Endoperineurium in den Nervenfaserbündeln und des gefäßigen nervösen Beigewebes in der Wandung der Blutgefäße handeln könnte. Eine eingehendere Darstellung der Befunde unter Stellungnahme zur mustergültigen Form der vasculären Neurofibromatose wäre sehr erwünscht.

Vorbehalte.

Unsere Darlegung, daß die in vorliegender Arbeit abgehandelte Gefäßerkrankung eine vasculäre Neurofibromatose ist, stützt sich auf *mittelbare* Beweisgründe: 1. die vasculäre Neurofibromatose bildet in den Rankenneuromen offenkundig einen wesentlichen, tragenden Bestandteil der nervösen geschwulstigen Entfaltung; 2. die neurale Natur der epitheloiden Gefäßwandzelle, eines auffälligen Elementes der Wucherung, liegt allein schon wegen ihrer Ähnlichkeit mit den besonderen Zellen der nicht chromierbaren Paraganglien (z. B. des Glomus coccygium, s. SCHUMACHER) zumindest im Bereich des Möglichen; 3. ein reiches Netz von Neuriten bzw. Neurofibrillenzügen ist in der Wand der Blutgefäße bis ans Endothel schon unter musterhaften Verhältnissen (s. STÖHR jun., 1938, a. a. O. Abb. 6; SUNDER-PASSMANN, 1943) sichergestellt, und daher nach den Erfahrungen an anderen Orten der nervösen Peripherie wenigstens die gedankliche Forderung nach besonderen neurogenen Beizellen auch im Bereich des nervösen Endnetzes in der Wand der Blutgefäße hinreichend berechtigt. 4. Die Chromotropie des Endoperineurium eignet, insbesondere bei Anstellung von Einschlußfärbungen, in gleicher oder sehr ähnlicher Weise dem Zwischen- gewebe der Gefäßwand. Aus allen diesen Gründen werten wir demnach die in Rede stehende Wucherung im Bereich der Wandung des Gefäßbaumes als geschwulstig-hyperplastische Entfaltung eines besonderen neuromesodermalen, vielleicht auch neurektodermalen, jedoch nicht SCHWANNSCHEN Gewebes.

Aber die ältere und neuere Neurohistologie hat mittels gelungener Neuriten- und Neurofibrillenimprägnation gelehrt, welch mannigfaltige Zellen des Mesoderms, wie z. B. Bindegewebszellen und KUPFFER-sche Sternzellen, in intimster räumlicher Beziehung zu Neuriten stehen, ohne daß sie allein schon deshalb als neuromesodermale Elemente gedeutet worden wären. Im gegebenen Fall muß also von mesodermalen Elementen noch auf andere Weise als durch die Aufdeckung einer innigen Berührung mit Neuriten und Neurofibrillenzügen gezeigt werden, daß sie als Angehörige des Neuromesoderms, d. h. als den Zellen der Meningen und des Endoperineurium analoge Elemente zu

gelten hätten. Bislang war dies von den in Rede stehenden Gefäßwandzellen, soweit wir sie für neuromesodermal halten, nicht gezeigt worden, und ob die Ähnlichkeit der Epitheloiden mit den besonderen Zellen der nicht chromierbaren Paraganglien, aus der wir ihre neurektodermale Abstammung vermuten, mehr als vage ist, muß an sich erst überprüft werden, wobei überdies sehr zu bedenken ist, daß eine neurektodermale Herkunft der besonderen Zellen gerade des Glomus coccygicum keineswegs allgemein angenommen, sondern zum Teil in Abrede gestellt wird (WATZKA).

Ein Moment in unserer Betrachtung des in Rede stehenden Gefäßwandgewebes steht jedoch fest. Das ist die Tatsache seiner bevorzugten geschwulstig-hyperplastischen Entfaltung bei der v. RECKLINGHAUSENSchen Neurofibromatose, wobei diese Entfaltung in den Rankenneuromen, wie mehrfach betont, offenkundig die Bedeutung eines *tragenden* Geschwulstbestandteiles in bauplanmäßiger Übereinstimmung mit der racemösen Wucherung ausgemachten nervösen Gewebes hat und nicht etwa die Bedeutung eines *getragenen*, nur nervös bedingten Geschwulstanteiles wie z. B. die Wucherung des Fettgewebes. Zumindest in derartiger Hinsicht ist also das besagte Gefäßwandgewebe den nervösen Geweben zur Seite zu stellen.

Über diese Betonung hinaus muß sogleich auch bedacht werden, daß die eigentliche Bedeutung einer Zelle gegebenenfalls weniger auf ihrer Herkunft, auch nicht auf ihrer groben Gestalt beruht, sondern ungleich mehr in ihrer besonderen Leistung und in ihrem ganzen biologischen Verhalten liegt. In wohl augenfälligem Maße trifft dies von den Zellen des sog. Reizleitungssystems im Herzen zu. Sie haben die gleiche Herkunft wie das Syncytium des Herzfleisches, sie ähneln dessen Elementen in ihrer groben Gestalt, ja an den Übergangsstellen sind sie von diesen kaum mehr zu unterscheiden. Man kann sie also, wenn man will, als modifizierte Muskelfasern des Herzens bezeichnen. Aber hinsichtlich ihrer Leistung und ihres ganzen biologischen Verhaltens gelten sie gemeinhin doch als ein Gewebe von ganz anderer, besonderer Art. Dem trägt auch ihre eigene Benennung Rechnung. Es ist, als lägen sie nicht nur räumlich, sondern auch leistungsmäßig zwischen Nerv und eigentlichem Erfolgsgewebe, dem Nerven in dieser oder jener Hinsicht vielleicht sogar näher.

In diesem Sinne darf wohl auch ihre geschwulstige Entfaltung in Form von Rhabdomyomen bei der v. RECKLINGHAUSENSchen Neurofibromatose gewertet werden. Wie uns überhaupt die Muttergewebe aller bei dieser Erkrankung wiederkehrenden nicht epithelialen Geschwulstarten schon aus dem Wesen der v. RECKLINGHAUSENSchen Erkrankung heraus leistungsmäßig von vornherein dem Nervengewebe irgendwie nahezustehen scheinen. Dies gilt unseres Erachtens auch für die sog. Nierenkapseltumoren.

Möglicherweise stehen nun die Epitheloiden, die man ja in der Tat mit den Reizleitungfasern verglichen hat (GOORMAGHTIGH, v. SCHU-

MACHER), in einem ähnlichen Verhältnis zu den glatten Muskelfasern der Gefäßwand. Sie können diesen in ihrer groben Gestalt weitgehend gleichen und oft mit unseren derzeitigen färberischen Mitteln von ihnen nicht sich unterscheiden lassen. Vom Standpunkt des gestaltlichen Betrachters darf demnach die Möglichkeit einer gleichen geweblichen Herkunft gewiß nicht außer acht gelassen werden. Gleichwohl könnten sie auch dann noch in ihrer besonderen Leistung eine Art nervöser Zellen sein, dem Nervengewebe zumindest nahestehen, wofür auf jeden Fall, wie betont, ihre geschwulstig-hyperplastische Entfaltung, also ein gewisses biologisches Verhalten, bei der v. RECKLINGHAUSENSchen Neurofibromatose spricht. Es könnte also sein (das wollen wir einräumen), daß das in Rede stehende Gefäßwandgewebe in seiner Herkunft kein eigentliches nervöses Gewebe ist, sondern nur in seiner Leistung eine Art nervösen Gewebes darstellt. Das zumindest würden wir freilich auf alle Fälle glauben. Vorerst neigen wir wegen der Ähnlichkeit der Epitheloiden mit den besonderen Zellen der nicht chromierbaren Paraganglien, unter gewissen oben angeführten Voraussetzungen, der ersteren Ansicht zu, warten aber in diesem Punkt die endgültige Entscheidung der Frage ab.

Gleichgültig, ob diese zeigen wird, daß es sich um nervöses Gewebe oder daß es sich nur um eine Art nervösen Gewebes handelt, seine bisherige Wertung insbesondere durch die normale Histologie als eines simplen Bindegewebes wird allein schon seiner seit langem bekannten besonderen Pathologie (Lipoidablagerung, lipoidiger Zerfall, hyaline Umwandlung, Verkalkung, Verknöcherung, mucoide Verflüssigung) keineswegs gerecht.

Dem im Körper weit verbreiteten simplen Bindegewebe eignen solche abwegige Veränderungen jedenfalls nicht im Sinne sozusagen alltäglicher Vorkommisse. Naturgemäß hat man von seiten der Pathologen die angeführte besondere Pathologie des besagten Gefäßwandgewebes durchaus vermerkt, man hat sie aber viel mehr, wie uns dünkt, durch die unmittelbare Lage eines simplen Bindegewebes am Blutstrom und durch seine stoffliche wie mechanische Beeinflussung von diesem her erklären wollen. Wir glauben aber, wie im folgenden (s. S. 258) des näheren ausgeführt, daß die wesentliche Beeinflussung dieses Gewebes vom *Endnetz* der beiden Lebensströme her, an dem es so wie die anderen Körperteile liegt, erfolgt. Auch auf solchem Wege der Betrachtung gelangt man zur Betonung wenigstens einer zweifellosen Besonderheit des stofflichen Lebens des besagten Gewebes.

Es ist in dieser Hinsicht von einem Interesse, daß ausgemachtes nervöses Gewebe gegebenenfalls in bevorzugtem Maße mucoide Entartung, Hyalin- und Kalkablagerung aufweisen kann. Letzteren begegnet man z. B. auffallend häufig in den fusiformen Neuromen des Magens (FEYRTER), ersterer an den peripheren Nerven in Form der sog. mucoiden Degeneration (KRÜCKE, s. S. 254—255).

Ergebnis und Ausblick.

Das geordnete und gestörte Leben jedes Gewebes im menschlichen Körper hängt wesentlich ab von den feinsten Adern der beiden Lebensströme, des Blut- und Nervenstromes, an denen die besonderen Zellen der Gewebe liegen. Beide Lebensströme halten *wir* für in sich geschlossen und die Äderchen sind das Endnetz in diesem Kreis. Die Äderchen des Blutstromes sind das allgemein bekannte, unbestrittene Capillarnetz, die Äderchen des Nervenstromes das keineswegs allgemein bekannte und begrifflich umstrittene nervöse Endnetz (s. BOEKE, STÖHR jun.).

Es ist aber nicht so, daß alle besonderen Zellen der einfachen Gewebe unmittelbar an beiden Lebensströmen liegen. Namentlich das Capillarnetz des Blutstromes beschränkt sich gegebenenfalls auf eine Art von Limbus, d. h. auf den Gürtel der Gewebe, wie dies z. B. am Rande der Hornhaut, der Arterien- und Venenwand der Fall ist. Das Capillarnetz des Blutstromes und das nervöse Endnetz sind demnach im Bauplan der menschlichen Gewebe im allgemeinen keineswegs räumlich zur Deckung gebracht. Wohl aber geschieht dies in Form eines neurovasculären Komplexes an den Capillaren selbst, insofern als diese von einem eigenen nervösen Endnetz umspunnen werden (Abbildungen s. bei SUNDER-PLASSMANN). Hier findet offenbar eine intime wechselseitige Beeinflussung des einen Netzes durch das andere statt, und im intercalaren Dienst dieser wechselseitigen Beeinflussung stehen augenscheinlich mannigfache Mantzelzellen beider Netze.

Dem Capillarnetz des Blutstromes sind nämlich, wie bekannt, perithiale Elemente, Pericyten und adventitielle Elemente angelagert, die sich zwar vorerst nicht allenthalben ohne jeden Zweifel voneinander unterscheiden lassen, denen aber offenbar bedeutsame, besondere Leistungen eignen. Dem nervösen Endnetz angelagert sind hinwieder gleichfalls mannigfache Zellen, die man neurogene Nebenzellen und neurogene Beizellen nennt, deren Gestalt und Leistung freilich vorerst nicht befriedigend geklärt ist. Sie sind zum Teil wohl endo-perineuraler Herkunft. Es ist vermutlich damit zu rechnen, daß hinsichtlich der besonderen Leistung solcher Mantzelzellen der beiden Endnetze jeweils nicht klar ist, welchem der innig vereinten Netze sie im gegebenen Augenblick der Tätigkeit mehr zu Diensten stehen.

Auch das Gewebe der Wandung des eigentlichen prä- und postcapillaren Gefäßbaumes: der Arterien und Venen, liegt so wie jedes andere Körpergewebe am Ende der beiden Lebensströme, welche ihm von seiner Tiefe her, das ist von außen zugeführt werden mittels der capillären Vasa vasorum, die am Limbus der Gefäßwand verlaufen, und mittels des gefäßeigenen nervösen Endnetzes, das mit seinen Beizellen die Gefäßwand bis ans Endothel durchsetzt. Von seinem neurovasculären Endnetz her will das gewebliche Leben auch der Arterien- und Venenwand wesentlich verstanden sein, viel weniger unseres Erachtens von der Gefäßlichtung her.

Die geschwulstige Entfaltung des neurovasculären Endnetzes im Capillargebiet des menschlichen Körpers nennen wir vasculäre Neurofibromatose im weiteren Sinn, seine geschwulstige Entfaltung in der Wand der Arterien und Venen vasculäre Neurofibromatose im engeren Sinne.

Im wesentlichen handelt es sich bei der vasculären Neurofibromatose im engeren Sinne um Intimaverdickung, Schwund der Media und Wucherung der capillären Vasa vasorum in der Tunica externa. Die feinere Histologie der neurogenen Beizellen, die hierbei in Wucherung geraten, ist mangels einer geeigneten Technik noch wenig geklärt. Die epitheloide Gefäßwandzelle erscheint vorerst am besten erforscht, ist aber vermutlich formenreicher als man bisher annimmt.

Der mustergültigen vasculären Neurofibromatose stehen die *eigenartigen Gefäßveränderungen* nahe, die man *in knotigen Neuromen* beobachtet.

Gefäßveränderungen, die der mustergültigen vasculären Neurofibromatose in ihren Grundzügen sehr ähneln, begegnet man auch im Rahmen mannigfacher Geschehnisse, deren histologisches Bild von Kreislaufstörung, Gewebsuntergang und Entzündung beherrscht erscheint, wie z. B. im Boden chronischer peptischer Geschwüre, bei chronischer Cholecystitis, bei chronischer Appendicitis. Wir sprechen hier von *vasculärer Neurofibrose*.

Die Morphologie der vasculären Neurofibromatose im weiteren Sinne, das ist im Gebiet der neurovasculären Endnetze, ist bunt, je nachdem welches zellige Element der Endnetze und zugehörigen Gewebe bei der Wucherung in den Vordergrund tritt, um jeweils im histologischen Bilde vielleicht sogar zu führen.

Es kann ganz im allgemeinen sein, daß in der Pathomorphologie einschlägiger Wucherungen einmal das neurale, das vasculäre, das neurovasculäre Endnetz in Erscheinung tritt (als Neurom, als simples Capillarangiom, als peritheliales Angiom), ein andermal mehr das versorgte Gewebe (als Fibrom, als Lipom).

Immerhin lassen sich *auf Grund der Erfahrung gewisse einseitige, oftmals wiederkehrende und morphologisch einigermaßen gekennzeichnete Erscheinungsformen unterscheiden* wie folgt:

1. *Die vasculäre Neurofibromatose des Capillargebietes mit entzündlichem Einschlag*

a) in Form der eigenartigen Polypen der Pars pylorica ventriculi, selten auch anderer Orte. Hier wuchert das neurovasculäre Endnetz mit seinen Mantelzellen nach Art eines Granulationsgewebes, jedoch mit vordrängender geschwulstartiger Entfaltung endo-perineuraler Elemente, gegebenenfalls zu eigenartigen konzentrischen circumvasculären Körperchen. Unter den offenbar chemotaktisch zuströmenden weißen Blutkörperchen fällt die große Zahl *eosinophil gekörnter Leukocyten* auf, wodurch die Vermutung eines sog. *allergischen* Geschehens von selbst nahegelegt wird;

b) in Form der Neurofibrome;

c) in wenig eindrucksvoller Entwicklung in der Tunica externa größerer Arterien und Venen innerhalb von Rankenneuromen.

2. *Die vasculäre Neurofibromatose des Capillargebietes in Form des einfachen capillären Angioms und des endo-perithelialen capillären*

Angiomes. Bei diesen wuchern zugleich mit dem vasculären Endnetz Mantzelzellen des Endnetzes, von denen sich vorerst nicht mit befriedigender Klarheit entscheiden läßt, ob sie dem neuralen Endnetz als neurogene Neben- bzw. Beizellen oder dem vasculären Endnetz als peritheliale bzw. adventitielle Elemente angehören.

Vielelleicht sollte man sagen: *mehr* angehören. Denn eigentlich müßte man immer neben der Zugehörigkeit hinsichtlich der Herkunft stets auch die Zugehörigkeit hinsichtlich der übernommenen Leistung vor Augen haben, — welche Zugehörigkeiten keineswegs sich zu decken brauchen.

3. *Die vasculäre Neurofibromatose des Capillargebietes in Form umschriebener Angiomatose* als einer Teilerscheinung der geschwulstigen Entfaltung in überwiegend neuromatösen Gewächsen.

Wir deuten also die eigentliche vasculäre Neurofibromatose als geschwulstig-hyperplastische Entfaltung des neurovasculären Endnetzes der Arterien- und Venenwand. Trifft diese Erklärung zu, dann kommt *diesem* unseres Erachtens die wesentliche Rolle in der Pathomorphologie auch der nicht geschwulstigen Gefäßkrankungen zu. Dann macht *seine* Entartung unseres Erachtens auch das Wesen der degenerativen und *seine* Entzündung jenes der entzündlichen Gefäßveränderungen aus. Dafür spricht allein schon die innerhalb bestimmter Grenzen auffällige Vergleichbarkeit der angeführten vasculären Erkrankungen.

In der Tat ist die Ähnlichkeit gewisser Erscheinungsformen der mustergültigen vasculären Neurofibromatose jeweils mit der Arteriosklerose und jeweils mit der Arteriitis recht erheblich.

Selbstredend unterscheidet sich von der vasculären Neurofibromatose die Arteriosklerose im einzelnen ja doch, allein schon durch die Ablagerung von Fett, Lipoid und Kalk, und ebenso die Arteriitis, allein schon durch die fibrinoide Verquellung, fibrinoide Nekrose und Ansammlung weißer Blutkörperchen; wir reden ja auch nicht von Gleichheit, sondern von Vergleichbarkeit.

Diese Ähnlichkeit hat jedenfalls dazu geführt, daß aus dem Genfer Institut eines Pathologen vom Range ASKANAZYS 2 Fälle von vasculärer Neurofibromatose mit periarteriellen nodulären Veränderungen bei jugendlichen Neurofibromatösen fälschlich als Periarteriitis nodosa veröffentlicht wurden (BROCHER und FROMMEL 1928, ROCH und MARTIN 1938). Eine Identität der periarteriellen nodulären Neurofibromatose mit der Periarteriitis nodosa besteht histologisch sicher nicht, und hierin hat REUBI recht. Aber ebenso sicher besteht eine bemerkenswerte Ähnlichkeit, und die frühere Deutung der beiden Fälle durch ASKANAZY ist keineswegs nur ein sonderbarer Irrtum. Die Ähnlichkeit beruht vor allem darauf, daß hier wie dort ein krankhaftes Geschehen am Gefäßgewebe mit so auffälligen Erzeugnissen wie periarteriellen Knötchen

und circumscripten nodulären Aneurysmen vergleichbar in Erscheinung tritt. Der *Unterschied* liegt darin, daß die besagten Erzeugnisse hier und dort auf verschiedenartige Lebensvorgänge allerdings an ein und demselben besonderen Gewebe zurückgehen, nämlich bei der Periarteriitis nodosa auf die Entzündung, bei der peripheriellen nodulären Neurofibromatose hingegen auf eine geschwulstige Entfaltung. Das Triebwerk (der Mechanismus) ist hier wie dort das gleiche, es läuft nur sozusagen auf verschiedenen Touren, oder anders ausgedrückt: Reiz- und Reaktionslage sind verschieden, nicht jedoch das reagierende gewebliche Substrat. Bei der Periarteriitis nodosa wertet man die Reizbeantwortung als eine hyperergische (GEORG B. GRUBER), aber unseres Erachtens liegt auch bei der Neurofibromatose eine besondere [freilich nur in wenigen Erscheinungsformen mit entzündlichem Einschlag (Eosinophilie!) versehene] allergische Reizbeantwortung von seiten des Nervengewebes vor, die auffällige zumindest zeitliche Beziehungen zu ausgemachten hyperergisch-entzündlichen Geschehnissen zeigen kann, wie z. B. in unserem Fall 2 (s. S. 233), bei welchem die cutane Neurofibromatose im 16. Lebensjahr gleichzeitig mit dem ersten Anfall von Gelenkrheumatismus auftrat.

Ungewöhnlich bemerkenswert erscheint in diesem Zusammenhang die Tatsache, daß in diesem Fall von vasculärer Neurofibromatose mit intimalen nodulär-aneurysmatischen Bildungen hämatogen-mykotische Aneurysmen als hämatogen-metastatische Manifestation der Endocarditis polyposa recurrens am gleichen Orte wie die vasculäre Neurofibromatose, nämlich an arteriellen Gefäßästen in der Submucosa des *Darmes* in Erscheinung traten, und nirgends sonstwo im Körper.

Aber auch mit anderen besonderen, nicht entzündlichen Verfassungen des Körpers sind Zusammenhänge gegeben, wie z. B. die während einer Schwangerschaft einsetzende Vermehrung der Hautknoten beim gleichen Falle (s. S. 233) lehrt (vgl. GOTTRON, angeführt nach LUNDT). Die Erforschung weiterer solcher Zusammenhänge (exanthematische Infektionskrankheiten, GOTTRON) ist vonnöten unter Berücksichtigung von GOTTRONS wiederholter Betonung, daß nicht der Phänotypus Morbus Recklinghausen, sondern eine besondere Reaktionsbereitschaft vererbt werde, die den Phänotyp zur Folge habe.

Im Schrifttum herrscht im allgemeinen die Neigung vor, Veränderungen insbesondere der Intima vom vorbeiströmenden Blute her zu erklären, sei es durch stoffliche Schädigung infolge abnormer Zusammensetzung der Blutflüssigkeit, sei es durch mechanische Schädigung, z. B. infolge erhöhtem Blutdruckes oder Wirbelbildung. Durch solche Vorstellungen läßt sich jedoch auch nicht eine der Erscheinungsformen der vasculären Neurofibromatose unserem Verständnis näherbringen. Diese erklären wir vielmehr wie folgt: Jedes Gewebe, auch wenn es zutiefst im Inneren des menschlichen Körpers sich befindet, liegt immer am Ende der beiden Lebensströme: nämlich an den Capillaren,

dem Ende der Blutstrombahn, und am feinsten nervösen Netz, dem Ende der Nervenstrombahn, und ist nur auf diese Weise den Lebensströmen erreichbar. Das gilt selbstredend auch für das Gefäßwandgewebe; auch sein geordnetes Leben hängt wesentlich ab von der geordneten Leistung seiner capillären Vasa vasorum in der Tunica externa und der geordneten Leistung der Neurofibrillenzüge, die es bis an das Endothel durchziehen. So wie sonst im Körper der Neurofibromatosen, so kann sich auch in seinen Gefäßwänden das örtliche Nervengewebe, das ist: das gefäßeigene neurogene Gewebe geschwulstig entfalten, auf Grund der Einwirkung von Schädlichkeiten, die es nicht von der Oberfläche, d. h. von der Lichtung her, sondern aus der Tiefe, am Ende der Lebensstrombahnen, sowie auch sonst die Gewebe, treffen.

Wir leugnen selbstredend *nicht grundsätzlich* die Möglichkeit, daß die Gefäßwandgewebe *gegebenenfalls* unmittelbar von der Lichtung her geschädigt werden könnten, so wenig als wir die Schädigungsmöglichkeit etwa des Hautorgans von der freien Oberfläche her in Abrede stellen wollten.

In der Pathologie der Gefäßkrankheiten haben viele Forscher die ursächliche Rolle nervöser Störungen, also die *neurogene Bedingtheit* solcher Erkrankungen betont (Literatur s. E. KAUFMANN, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie). Zweifellos mit begründetem Recht. Nunmehr erweitern sich unsere Vorstellungen dahingehend, daß die Gefäßwanderkrankungen nicht nur nervös bedingt, sondern selbst im wesentlichen nervöse Gewebsveränderungen darstellen, nämlich Erkrankungen des gefäßeigenen neurogenen Gewebes (sowie des gefäßeigenen Capillargewebes).

Unter musterhaften Verhältnissen beschränkt sich der vasculäre Anteil örtlich auf die Tunica externa und versorgt von hier aus die eigentliche Gefäßwand wie die Cornea vom Limbus her, um erst unter gewissen abwegigen Bedingungen wie ein Pannus in sie vorzuwuchern. Bei der vasculären Neurofibromatose sind diese Bedingungen nicht allgemein gegeben; hier kommt es zumeist nur in der Tunica externa, also an Ort und Stelle, zur Wucherung der Vasa vasorum. Die neuerliche histologische Untersuchung der *großen Gefäße* bei der Neurofibromatose steht übrigens noch aus. In 6 von unseren 7 Fällen (24jährige, 28jährige, 46jährige Frauen, 38jährige, 47jährige, 66jährige Männer) bestand keine oder nur eine sehr geringgradige Arteriosklerose; bei einer 49jährigen Frau (Endocarditis polyposa recurrens) hingegen fand sich eine schwere Aortenveränderung vor, die bei der Betrachtung mit freiem Auge als Arteriosklerose (?) gewertet wurde.

Wir halten es für nötig, daß die Histologie der Angiome, namentlich der racemösen Angiome des Gehirnes mit ihren eigenartig gebauten Gefäßen sowie der Angiome der Jugendlichen, und viele andere Fragen der Onkologie des Blutgefäßsystems unter den hier dargelegten Gesichtspunkten neuerlich vorgenommen werden. Allein schon das im Bereich der racemösen Angiome des Gehirnes betonte Fehlen einer Differenzierung der Gefäßwand in Arterien und Venen (TÖNNIS) ließe sich durch einen Umbau ähnlich wie bei der vasculären Neurofibromatose erklären und brauchte nicht als Ausdruck einer gestaltlich faßbaren kongenitalen Mißbildung zu gelten, sondern dürfte als Folge einer ererbten besonderen Art von

Reizbeantwortung betrachtet werden, um so mehr als hierbei sichere Zeichen primärer Hirnmißbildung in Abrede gestellt werden (PETERS). Hyalin-sklerotische rundliche Gebilde, die man in solchen Gewächsen als „Gefäßäquivalente“ beschrieben hat (s. SCHLUMPF), könnten vielleicht verödete noduläre Aneurysmen sein, und auch der Befund von „Gefäßen im Gefäß“ (s. CUSHING und BAILEY, SCHLUMPF, Literatur), also von weitestgehend veränderten Gefäßen, in deren Innerem knapp außen vom Endothel eine Art Media neu gebildet erscheint, hätte sein Vorbild bei der vasculären Neurofibromatose, zwar nicht in denen von REUBI und uns beschriebenen Erscheinungsformen, wohl aber in entsprechenden Befunden, die jüngst BÖCK bei vasculärer Neurofibromatose des *Auges* erhoben hat.

Zusammenfassung.

1. *Die vasculäre Neurofibromatose* ist eine dem Neurofibromatosen eigene Gefäßerkrankung von besonderer Art.
2. Sie beruht im wesentlichen auf *geschwulstig-hyperplastischer Entfaltung des neurovasculären Endnetzes mit seinen Beizellen*
 - a) in der Wand von Arterien und Venen,
 - b) im Capillargebiet.
3. *Die Neurofibromatose der Arterien und Venen* (= die vasculäre Neurofibromatose im engeren Sinne) geht aus geschwulstig-hyperplastischer Entfaltung des *gefäßeigenen*, intramuralen Nervengewebes sowie des *gefäßeigenen* Capillargewebes in der Tunica externa hervor, wobei die Elastica mannigfache Veränderungen erfährt und die glatte Muskulatur der Media eine Verdünnung oder einen völligen Schwund erleidet. Die Neurofibromatose der Arterien zeigt hierbei folgende Erscheinungsformen:
 - a) eine einfache intime;
 - b) eine vorgeschrittene intime (Forme intime pure, REUBI),
 - c) eine nodulär-aneurysmatische intime (Forme intime et anévrismale, REUBI),
 - d) eine periarteriell-noduläre (Forme nodulaire, REUBI), und
 - e) eine epitheloidzellige Form.

Sie findet sich als *eigentliche vasculäre Neurofibromatose* (= vasculäre Neurofibromatose *κατ' ἔχοντα*) verbreitet im Körper des Neurofibromatosen.

Dieser *eigentlichen vasculären Neurofibromatose* in ihren Grundzügen ähnlich sind Gefäßveränderungen innerhalb von fusiformen und multiformen Neuromen (= *intrablastomatöse vasculäre Neurofibromatose*. Vgl. SCHERER.)

4. *Die vasculäre Neurofibromatose des Capillargebietes* (= die vasculäre Neurofibromatose im weiteren Sinne) tritt am Ende der Strombahn des Blutes unter augenfälliger Beteiligung endo-perineuraler Hüllzellen und wohl auch der Histiocyten sowie der Fibrocyten der Örtlichkeit in Erscheinung: insbesondere in Form von Neurofibromen des Magens und Darms oder in Form eigenartiger Polypen der Pars pylorica ventriculi. Solchen Wucherungen eignet in der Regel ein

entzündlicher Einschlag mit *Eosinophilie*, entweder vorübergehend (in den Neurofibromen) oder dauernd (in den besagten Polypen der Pars pylorica ventriculi). Die Frage nach einem sog. *allergischen* Geschehen wirft sich hier von selbst auf.

5. Eine ererbte besondere Art der Reizbeantwortung von Reizen, die sehr wohl der Umwelt entstammen können, macht vermutlich das Wesen der v. RECKLINGHAUSENSchen Neurofibromatose ganz im allgemeinen, und jenes der vasculären Neurofibromatose im besonderen aus. Diese Reizbeantwortung tritt gegebenenfalls plötzlich in Erscheinung, so z. B. gleichzeitig mit einem fieberhaften Gelenkrheumatismus.

6. Dem neuro-vasculären Endnetze der Arterien- und Venenwand kommt unseres Erachtens die wesentliche Rolle auch in der Pathomorphologie der nicht geschwulstigen Gefäßerkrankungen zu. Seine Entartung macht offenbar das Wesen der degenerativen und seine Entzündung offenbar das Wesen der entzündlichen Gefäßveränderungen aus. Dafür spricht allein schon die Ähnlichkeit gewisser Erscheinungsformen der eigentlichen vasculären Neurofibromatose jeweils mit der Arteriosklerose und jeweils mit der Arteriitis, ja sogar und insbesondere mit der Periarteriitis nodosa.

Literatur.

- ASKANAZY, M.: Arb. path.-anat. Inst. Tübingen **2** (1899); **9** (1922). — BÖCK, J.: Ber. **54**. Verslg dtsch. ophthalm. Ges. Heidelberg 1948. — DU BOIS, Ch.: Rev. méd. Suisse rom. **1917**. — BOURCY: Siehe LAIGNEL-LAVASTINE, Par. méd. **37** (1920). — BROCHER u. FROMMEL: Ann. Méd. **1928**. — CAILLAU, F.: Ann. anat. path. **7**, 1077 (1930). — CLARA, M.: Die arteriovenösen Anastomosen. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1939. — CUSHING, H., and P. BAILEY: Tumors arising from the bloodvessels of the brain. London 1928. — EPPINGER, H., H. KAUNITZ u. H. POPPER: Die seröse Entzündung. Wien: Springer 1935. — FEYRTER, F.: Über Neurome und Neurofibromatose, nach Untersuchungen am menschlichen Magen-Darmschlauch. Wien: Wilhelm Maudrich 1948. — Virchows Arch. (im Druck); **306**, 152 (1940). — Beitr. path. Anat. **110** (1949). — Wien. med. Wschr. 1948, 287. — FÖRSTER, O., u. O. GAGEL: Zbl. Neur. **64**, 371 (1932). — GOORMAGHTIGH, N.: Arch. Biol. (Fr.) **43**, 575 (1932). — Brux. méd. **16**, 38 (1935). — J. Anat. (Brit.) **71**, 77 (1936). — J. Physiol. (Brit.) **90**, 63 (1937). — C. r. Soc. Biol. **124** (1937). — GOTTRON, H.: Hautkrankheiten unter dem Gesichtspunkt der Vererblichkeit. Jena: Gustav Fischer 1935. — Siehe LUNDT, Derm. Wschr. **1940**, 694. — GRUBER, GEORG B.: Zbl. Herzkrkh. **18**, H. 8—14 (1926). — HARBITZ, F.: Acta path. et microbiol. scand. (Dän.) **4**, 9 (1932). — HAVLÍČEK, H.: Arch. klin. Chir. **180**, 74 (1934); **183**, 83, 86, 726 (1935). — HEINE, J.: Beitr. path. Anat. **74**, 1, 122 (1927). — HERXHEIMER, G., u. W. ROTH: Beitr. path. Anat. **58** (1914). — HUECK, W.: Beitr. path. Anat. **103**, 308 (1939). — JORES, L.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie (HENKE-LUBARSCH), Bd. II. 1924. — KAWASHIMA: Virchows Arch. **203**, 66 (1911). — LAHMANN u. PHILIPPSON: Angef. nach REUBI. — LAIGNEL-LAVASTINE: Par. méd. **37** (1920). — LUNDT: Derm. Wschr. **1940**, 694. — MARBURG, O.: Siehe J.

MELLER, Z. Augenk. **66**, 1 (1928). — MARTINEZ-GUTIEREZ: Rev. méd. de Chile **71**, 780 (1943). Angef. nach MASSON u. BRANCH. — MASSON, P.: Amer. J. Path. **6**, 217 (1930). — MASSON, P., et A. BRANCH: Rev. canad. Biol. **4**, 219 (1945). — MELLER, J.: Z. Augenk. **66**, 1 (1928). — OBERNDORFER, S.: Z. Neur. **72**, 105 (1921). — Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie (HENKE-LUBARSCH), Bd. 4, Teil 3, S. 751. 1929. — PETERS, G.: Z. Neur. **164**, 365 (1939). — REUBI, F.: Rev. suisse Path. et Bacter. **7**, 3 (1944). — RICKER, G.: Wissenschaftstheoretische Aufsätze. Leipzig: Georg Thieme 1936. — ROCH, P. M., u. E. MARTIN: Helvet. med. Acta **5**, 661 (1938). — RÖSSLER, R.: Wien. klin. Wschr. **1932**, 609, 648. — Verh. dtsch. path. Ges. **1934**, 152. — SCHERER, H. J.: Virchows Arch. **289** (1933); **291** (1933); **292** (1934). — SCHLUMPF, E.: Inaug.-Diss. Basel 1904. — SCHMINCKE, A.: Zbl. Path. **33**, 172 (1922). — SCHULTZ, A.: Zbl. Path. **33**, 172 (1922). — SCHUMACHER, S. v.: Arch. mikrosk. Anat. (Berl.) **71**, 58 (1907); — **87**, 309 (1915). — Bruns' Beitr. **159** 338 (1934). — Z. mikrosk.-anat. Forsch. **43**, 107 (1938). — SIEGMUND, H.: Zbl. Path. **54**, 7 (1932). — STÖHR, Ph. jun.: Erg. Anat. **32**, 1 (1938); **33**, 135 (1941). — STOERK, O.: Wien. klin. Wschr. **1921**, 109. — STRUWE, Fr., u. E. J. STEUER: Z. Neur. **125**, 748 (1930). — SUNDER-PLASSMANN, P.: Durchblutungsschäden und ihre Behandlung. Stuttgart: Ferdinand Enke 1943. — TÖNNIS, W.: Siehe H. BERGSTRAND, H. OLIVECRONA, W. TÖNNIS, Gefäßmißbildungen und Gefäßgeschwülste des Gehirnes. Leipzig: Georg Thieme 1936. — WATZKA, M.: Verh. dtsch. Ges. Kreisl.forsch. **10**, 171 (1937).