

Neurofibromatose (Recklinghausensche Krankheit) im Kindesalter

Von

E. CSERHÁTI und L. SCHÖNGUT

I. Kinderklinik der Medizinischen Universität Budapest

(Eingegangen am 19. Januar, 1967)

Die Neurofibromatose rechnet zu den Phakomatosen. In freier Übersetzung bedeutet der Ausdruck eine mit Flecken einhergehende geschwulstige Erkrankung. Zu dieser Gruppe zählen die Sclerosis tuberosa (BOURNEVILLE—PRINGLE), die retino-zerebellare Angiomatose (HIPPEL—LINDAU), die enzephalo-trigeminale Angiomatose (STURGE—WEBER) und die Neurofibromatosis multiplex (RECKLINGHAUSEN). Die Einreihung dieser Erkrankungen in eine Gruppe erscheint gerechtfertigt, weil sie die kongenitale Gewebsentwicklungsstörung gemeinsam haben, weil sie in der Mehrzahl genetisch determiniert sind, weil ziemlich häufig Übergangsformen zwischen den verschiedenen Phakomatosen beobachtet werden können und bei einem Patienten oft auch mehrere Phakomatosen vorkommen.

Das klinische Bild der Neurofibromatosis multiplex ist durch die außerordentlich variablen Manifestationsformen gekennzeichnet. Ein französischer Ophthalmologe [5] schrieb in seiner Studie über die Neurofibromatosis: »Proteus selbst, der veränderliche, vielerlei Formen annehmende Meeresgott, könnte die Neurofibro-

matis um die verblüffende Variabilität ihrer verschiedenen Erscheinungsformen beneiden. Denn diese Krankheit vermag gleicherweise das heitere Antlitz der Benignität oder das entsetzliche Bild der Malignität zu zeigen. Es steht in ihrer Macht, jedes Organ gleichzeitig mit beiden Waffen, mit der Malformation und der tumorösen Veränderung, anzugreifen.«

An unserer Klinik haben wir in den letzten Jahren 13 an Neurofibromatose leidende Patienten beobachtet, und zwar mit sehr variablem Krankheitsbild.

EIGENE FÄLLE

Fall I. R. M., 13 Jahre alte ambulante Patientin. Die neurofibromatosebedingten Hautveränderungen wurden lediglich als kosmetische Fehler angesehen. Außer den 7 milchkaffeefarbigen Flecken am Körper sind keinerlei Beschwerden oder andere pathologische Veränderungen zu beobachten. Der Körper der 39 Jahre alten Mutter weist Café-au-lait-Flecke auf, sonst ist sie beschwerde- und symptomfrei. In der Familie weiß man von keiner ähnlichen Erkrankung, weder die Mutter noch das Kind hat Geschwister. Ermöglicht wurde die Diagnosestellung durch die Zahl der Flecke und das familiäre Vorkommen.

Fall II. H. F., 10 Jahre alter Knabe. Seit dem Alter von 6 Wochen hat man Pigmentflecke an der linken Gesichtshälfte und in der Nackengegend wahrgenommen. Im Vergleich zur rechten Seite ist die linke Gesichtshälfte kleiner, das Gesicht aus-

hältnisse des unter staatlicher Fürsorge stehenden Kindes kennen wir nicht. Neben den Milchkaffeeflecken am ganzen Körper finden wir Skaphozephalie sowie Femora und Coxa vara. Das Kind ist geistig ausgesprochen zurückgeblieben.



ABB. 1. (Vater der Patienten III und XI.) Knoten an der Rückenhaut

gesprochen asymmetrisch. Gegenüber den Altersgenossen ist das Kind im Gewicht und Längenwachstum mäßig zurückgeblieben. Aus diesem Grunde wurde es aufgenommen; die Pigmentation sahen die Eltern nicht als Erkrankung an.

Fall III. B. M., 14 Jahre alte ambulante Patientin. Schwester des unter XI angeführten Patienten. Seit Jahren beobachtet man die am ganzen Körper verstreuten zahlreichen Milchkaffeeflecke. Die Intelligenz erreicht kaum die dem Alter entsprechende untere Grenze, die dörfliche Grundschule vermag das Kind nur schwer, durch Wiederholung der Klasse zu absolvieren. Die Krankheit verursacht keine Beschwerden, die Hautveränderung hält man für einen kosmetischen Fehler. Der Vater weist Knoten und Milchkaffeeflecke auf, an seinem rechten Unterschenkel ist eine JAFFÉ-LICHTENSTEINSche Deformität vorhanden (monostotische fibröse Dysplasie).

Fall IV. Sz. Zs., 6 Jahre alter Knabe. Die frühere Anamnese und Familienver-

Fall V. J. J., 13 Jahre alter Knabe. Grundlage der Diagnose bilden die Milchkaffeeflecke am ganzen Körper sowie die sich aus der Haut erhebenden stecknadelkopf- bis linsengroßen Knoten. Die Veränderungen vermehren sich. Die mäßigen orthopädischen Veränderungen bereiten keine Beschwerden. Die psychologische Untersuchung ergibt bei normaler Intelligenz ein schweres Krankheitsbewußtsein und Todesangst. Die nach Exzision eines Hautknotens vorgenommene histologische Untersuchung deutete auf Fibrom. Die Spaltlampenuntersuchung zeigte links 2 neurofibromatöse Knoten in der Iris.

Fall VI. B. G., 3 Jahre altes Mädchen. Seit dem frühen Säuglingsalter hat man bei dem Kind braune Pigmentflecke am ganzen Körper wahrgenommen. Das Mädchen geht unsicher, fällt häufig hin, taumelt beim Gehen, schwankt nach rechts und links. Die neurologische Untersuchung ergab ausgeprägte Rumpfataxie sowie leichte linksseitige Hemiparese. Die geistige Entwicklung entspricht dem Alter.

Fall VII. Cs. T., 12 Jahre alter Knabe. Die Aufnahme erfolgte wegen Reizbarkeit, leichter Ermüdbarkeit und streitsüchtigen Verhaltens. Außer den am ganzen Körper befindlichen Milchkaufflecken fanden wir zahlreiche hirsekorn- bis bohnen große sub-

großen Tumors in der linken Supraklavikulargrube aufgenommen. Am ganzen Körper waren Milchkaufflecke und kleine subkutane Knoten zu sehen. Das Kind erreichte kaum die dem Alter entsprechende unterste Intelligenzstufe. Der Tumor

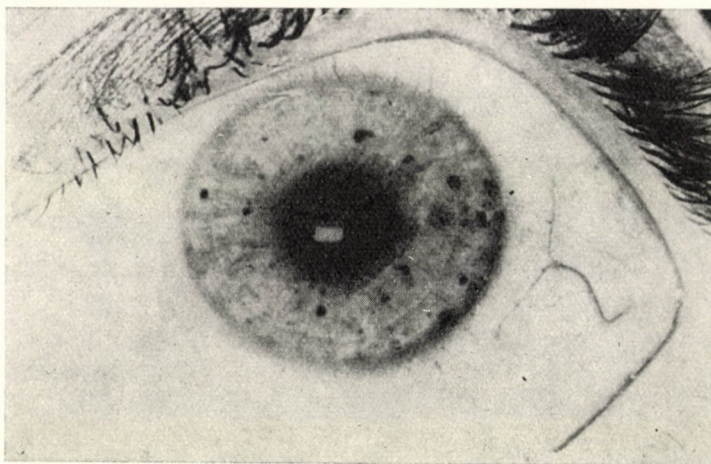


ABB. 2. (Fall Nr. VIII.) Neurofibromatöse Knoten in der Iris (Spaltlampenuntersuchung)

kutane Knoten, die längs der großen Nervenstämme an den Gliedmaßen in Form einer rosenkranzartigen Kette sitzen. Organisch-neurologische Abweichungen waren nicht feststellbar, dagegen zeigte das EEG hauptsächlich temporo-parietal verlangsamte Wellen. Die Intelligenz erreichte kaum das dem Alter entsprechende untere Niveau. Seit der Beobachtungszeit ist unter Wirkung eines Traumas (?) eine knöcherne Struktur aufweisende Gebietsvergrößerung an der rechten Tibia erschienen. Wir dachten an die Möglichkeit einer malignen Degeneration, indessen hat sich die Veränderung im Verlauf der weiteren Beobachtung langsam, in mehreren Monaten, zurückentwickelt. Auf dieser Grundlage halten wir den Prozeß für eine unspezifische starke periostale Reaktion. Die Spaltlampenuntersuchung ergab beidseitig neurofibromatöse Knoten in der Iris.

Fall VIII. B. I., 7 Jahre altes Mädchen wurde wegen eines kinderfaust-

am Hals trat sehr ausgeprägt zutage und zeigte eine wachsende (?) Tendenz, so daß ungeachtet der angenommenen Grundkrankheit die operative Freilegung vorgenommen wurde. Wie sich intraoperativ ergab, war der Tumor von den benachbarten Nerven so eng umschlossen und so stark mit ihnen verflochten, daß die radikale Operation ohne die Gefahr einer Paralyse der ganzen linken oberen Extremität nicht ausgeführt werden konnte. Die histopathologische Untersuchung nach einer Probeexzision bestätigte die Neurofibromatose. Trotz der vorsichtigen Operationstechnik trat eine linksseitige Plexusläsion auf ($C_4 - T_1$), die sich nach physiotherapeutischer Behandlung wesentlich besserte. Die Iris enthielt beidseitig neurofibromatöse Knoten.

Fall IX. L. T., 14 Jahre alter Knabe wurde wegen einer umschriebenen, gut beweglichen Schwellung in der Halsmittellinie aufgenommen. Wie aus der Anamnese

hervorging, war die mütterliche Urgroßmutter voller brauner Flecken; die Mutter wies schon bei der Geburt braune Flecke auf; seither sind keine neuen erschienen; über der rechten Augenbraue sitzt ein mandelgroßes kavernöses Hämangiom.

wurde der ganze Knoten beseitigt, histopathologisch entsprach er einem Kolloidadenom.

Fall X. I. É., 9 Jahre altes Mädchen. Im Alter von 1 ½ Jahren fiel es auf, daß die linke obere Extremität dicker und



ABB. 3. (Fall Nr. X.) Die linke obere Extremität ist länger und größer, von ihrer Oberfläche ragen Knoten hervor; die Haut ist braun

Seit ihrem 16. Jahr beobachtet die Mutter subkutane Knoten an sich, die während und nach der Schwangerschaft wuchsen bzw. zunahm. Zwei Knoten wurden entfernt, diese erwiesen sich histologisch als Neurofibromatose. Die Krankheit verursachte keine Beschwerden.

Am Kind hatte man schon bei der Geburt zahlreiche braune Flecke wahrgenommen, die sich nicht vermehrten. In der linken Glutäalregion befand sich ein 20 × 5 cm großer dunkelbrauner, behaarter Nävus. Neurologische Abweichungen waren nicht anzutreffen; das EEG zeigte eine zentrenzepitale Funktionsstörung. Mit der Spaltlampe sah man pigmentierte Knoten in beiden Iris. Die Intelligenzstufe war um ein Jahr zurückgeblieben, das verunstaltete Äußere und das ausgeprägte Krankheitsbewußtsein verursachten ernsthafte Gefühlsprobleme. — Die in der Schilddrüse wahrgenommene Veränderung entsprach einem knotigen Struma. Bei der Operation (Prof. Dr. J. STEFANICS)

länger war als die rechte, ihre Haut sich bräunte und subkutan eine ständig zunehmende Zahl von Knoten erschien. Seit dem 5. Jahr treten am ganzen Körper kaffeebraune Flecke auf. Bei der Untersuchung der Veränderungen beobachteten wir, daß die Pigmentation dem Schultergürtel entsprechend mit scharfer Grenze endet. Die haselnußgroßen subkutanen Knoten sind an dieser Extremität überall anzutreffen, kommen aber an anderen Teilen der Körperoberfläche nicht vor. Röntgenuntersuchung: Im Vergleich zur anderen Seite, sind die Knochen der linken oberen Extremität länger und etwas dicker. An der hemihypertrophischen Extremität zeigen Hauttemperatur, venöse O₂-Sättigung und die oszilometrischen Abweichungen niedrigere Werte als an der anderen Seite. Die Phlebographie zeigt keine venöse Abflußstörung. Das Resultat der psychologischen Untersuchung deutet auf einwandfreie geistige Fähigkeiten und ein geordnetes Gefühlsleben. Die Biopsie

eines Knotens an der Handinnenfläche ergibt ein Neurofibrom.

Fall XI. B. H., 13 Jahre alter Knabe. Seit Jahren befinden sich am ganzen Körper Pigmentflecken und Hautknoten. Die rechte untere Extremität ist länger und dicker als die kontralaterale.

Der väterliche Großvater weiß seit Jahrzehnten von den an seinem Körper befindlichen braunen Flecken und Knoten. Der Vater beobachtete seit dem Kleinkindalter die auf den ganzen Körper verteilten braunen Flecke und Knoten; am rechten Unterschenkel ist im Alter von 4—5 Jahren allmählich und schmerzlos eine Krümmung zustande gekommen, die der JAFFÉ—LICHTENSTEINschen Deformität entspricht. Die Mutter ist beschwerde- und symptomfrei; eine Schwester ist in vorliegender Zusammenstellung unter III angeführt.

Wegen der Hypertrophie der rechten unteren Extremität geht das Kind etwas hinkend (die Längendifferenz beträgt 4 cm), es vermag nur orthopädische Schuhe zu tragen und ist leicht ermüdbar. Seine Intelligenz ist um 1—1 ½ Jahre zurückgeblieben; das EEG deutet auf eine aktive zentrenzephalische Funktionsstörung. Bei der Spaltlampenuntersuchung sieht man beidseitig neurofibromatöse Knoten in der Iris.

Fall XII. K. J., 13 Jahre alter Knabe. Die Aufnahme erfolgte wegen einer seit 2 ½ Jahren zunehmenden Wirbelsäulendeformität. Milchkaffeefflecke an der Haut des ganzen Körpers. In beiden Achselgruben und dem Sulcus bicipitalis medialis entsprechend sind zahlreiche subkutane Knoten tastbar. Mäßiges Pectus excavatum, linksseitig hinten ein Rippenbuckel der nach links konvexen Skoliose entsprechend. In der Röntgenaufnahme von der dorsalen Wirbelsäule sieht man hochgradige Skoliose und in den Schichtaufnahmen den sich nach vorn verschmälernden Körper des VI. Rückenwirbels. Die Schlußplatten des IV. und V. Rückenwirbels sind ungleichmäßig. Organisch-neurologische

Symptome sind nicht zu beobachten; im EEG geringe Erregungszeichen in der rechten Okzipitalregion. Der Knabe erreicht die untere Grenze der dem Alter entsprechenden Intelligenzstufe und hat ein schweres Krankheitsbewußtsein. Ophthal-

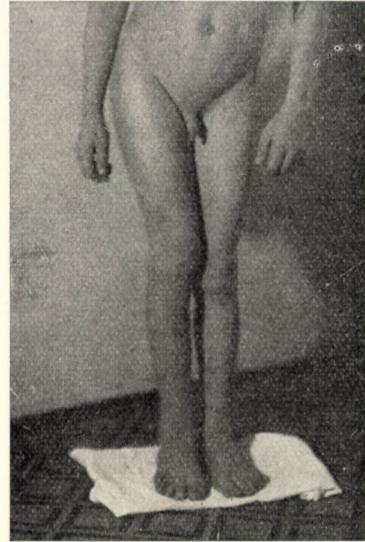
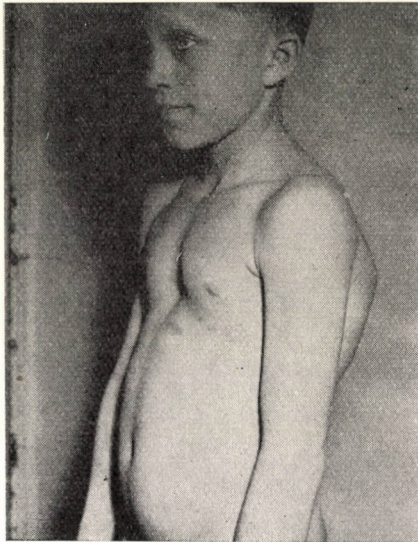


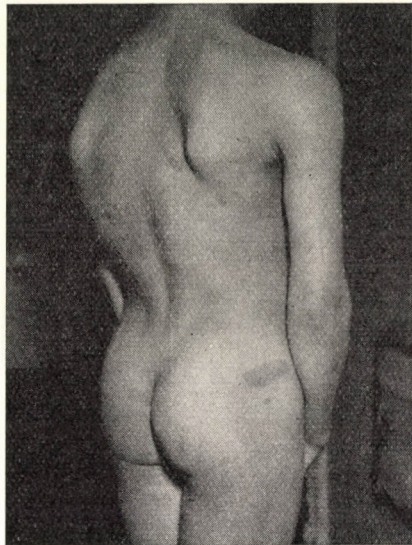
ABB. 4. (Fall Nr. XI.) Die rechte untere Extremität ist länger und dicker als die kontralaterale

mologische Untersuchung: Mit der Spaltlampe sieht man beidseitig neurofibromatöse Knoten an der Iris. Das Kind muß ständig ein Korsett tragen.

Fall XIII. L. T., 13 Jahre alter Knabe, steht seit dem 7. Jahr unter unserer Beobachtung. An dem Haut befindet sich neben zahlreichen Milchkaffeefflecken eine umfangreiche Vitiligo an dem linken Hinterschenkel. Am ganzen Körper finden wir aus der Haut hervorragende Knoten. Über dem rechtsseitigen Sakroiliakalgelenk ist eine etwa walnußgroße, mit dem Knochen zusammenhängende, knochen-harte Gebietsvergrößerung anzutreffen, die im Verlauf der sechsjährigen Beobachtungszeit auf die Größe von zwei Männerfäusten angewachsen ist. Die Eigenreflexe



a)



b)

ABB. 5. (Fall Nr. XII.) Milchkaffeeeflecke am ganzen Körper; deformierter Thorax, Gibbus und Skoliose

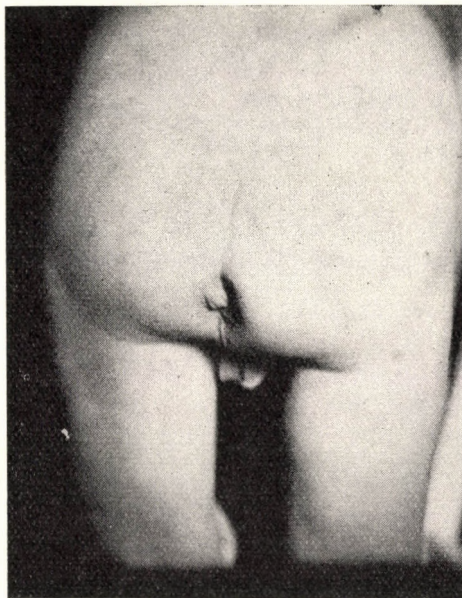


ABB. 6. (Fall Nr. XIII.) Milchkaffeeeflecke, asymmetrisches Becken, ein Knoten neben dem Anus

Nr.	Name	Alter (Jahre)	Geschlecht	Familiäres Vorkommen	Geschwister	Flecke	Erscheinen der Flecken	Andere Hautsymptome	Knoten	Knochendeformität	Strukturelle Knochenveränderung	Orthopädische Abweichung	Neurologische Symptome	EEG-Veränderungen	Psychologische Abweichungen	Augen Symptome
I	R. M.	13	♀	Mutter weist zahlreiche Milchkaufflecke auf	keine	+	?	—	—	—	—	—	—	Keine Untersuchung	∅	—
II	H. F.	10	♂	—	1 gesund	+	Im Neugeborenenalter	—	—	Linke Gesichtshälfte kleiner	—	—	—	Keine Untersuchung	An der unteren Altersgrenze	∅
III	B. M.	14	♀	Großvater, Vater, Geschwister	1 neurofibromatös	+	?	—	—	—	—	—	—	Dem Alter entsprechend	Um 1—1 1/2 Jahre zurück	—
IV	S. Z.	6	♂	—	keine	+	?	—	—	Skaphozephalie	—	Femora et coxa vara	—	Dem Alter entsprechend	Um 1—1 1/2 Jahre zurück	∅
V	J. J.	13	♂	—	1 gesund	+	Im Alter von 5 Jahren	—	+	—	Unregelmäßige Struktur im Kniegelenk	Mäßige Dorsalkyphose	—	Dem Alter entsprechend	∅	Knoten in der Iris
VI	B. G.	3	♀	—	keine	+	Im Neugeborenenalter	—	—	—	Scharf begrenzte Rarefaktion im Os pubis	—	Linksseitige Hemiparese, Rumpf-Ataxie	Dem Alter entsprechend	∅	∅
VII	C. T.	12	♂	—	1 gesund	+	?	—	+	Tumor mit knöch. Struktur an der rechten Tibia	Unregelmäßige distale Ulna-Epiphyse	—	—	Mäßige zentrenzepale Störung	An der unteren Grenze des Alters	Knoten in der Iris
VIII	B. I.	7	♀	—	1 gesund	+	?	Naevus pigmentosus pilosus	+	fixierte Halslordosis	—	Postoperativ Schultergürtellähmung	Postoperativ C ₄ —T ₁ -Lähmung	Pathologische Kurve	An der unteren Grenze des Alters	Knoten in der Iris
IX	L. T.	14	♂	Urgroßmutter, Mutter	keine	+	Im Neugeborenenalter	Naevus pigmentosus pilosus	—	—	Calvarium mit ungleichmäßiger Struktur	—	—	Zentrenzepale Funktionsstörung	Um 1 Jahr zurück	Knoten in der Iris
X	I. É.	9	♀	—	keine	+	Im Alter von 2 Jahren	—	+	Knochen der l. oberen Extremität hypertrophisch	—	Motorische Asymmetrie zwischen den Körperhälften	—	Zentrenzepale Funktionsstörung	∅	∅
XI	B. H.	13	♂	Großvater, Vater, Geschwister	1 neurofibromatös	+	?	—	+	Knochen der r. unteren Extremität hypertrophisch	Synostose des Lumbosakralwirbels	Hinkt	—	Zentrenzepale Funktionsstörung	Um 1—1 1/2 Jahre zurück	Knoten in der Iris
XII	K. J.	13	♂	—	4 gesund	+	?	—	+	dorsale Skoliose, Pectus cavus, Gibbus	Veränderungen am IV., V., VI. Dorsalwirbel	Deformierter Thorax, trägt Mieder	—	Geringe Erregungszeichen r. okzipital	An der unteren Grenze des Alters	Knoten in der Iris
XIII	L. T.	12	♂	—	1 gesund	+	?	Vitiligo an der linken Hinterbacke	+	Stark asymmetrisches Becken	Unregelmäßige Ulna-Epiphyse	Beschränkte Hüftabduktion, sitzt schwer	Lebhafte Eigenreflexe, Achilles polyklonisch	Dem Alter entsprechend	Um 1—1 1/2 Jahre zurück	Knoten in der Iris

der unteren Extremitäten sind lebhafter, der Achilles-Reflex zeigt polyklonische Tendenz. Die Röntgenaufnahme zeigt ein asymmetrisches Becken mit ausgeprägt einwärts gedrehter rechter Beckenschaukel. Die Hüftgelenkbewegungen sind im allgemeinen frei, aber die Abduktion ist besonders rechtsseitig beschränkt. Normales EEG; der Intellekt erreicht nicht die dem Alter entsprechende Stufe. Ophthalmologische Untersuchung: Neurofibromatöse Knoten an beiden Regenbogenhäuten. Ein Tumor am Thorax erweist sich histologisch als Neurofibrom. In der sechsjährigen Beobachtungszeit progredierte der Prozeß; die Veränderungen verursachten mehr und mehr Beschwerden, die Verkrüppelung nahm ständig zu.

BESPRECHUNG

Das Material (s. Tabelle I) umfaßt 8 Knaben und 5 Mädchen. Mehrere Mitglieder derselben Familie waren in 3 Fällen betroffen. Bei der Mutter des I. Patienten sahen wir zahlreiche Milchkaufflecke, ohne daß Beschwerden zutage traten. Die Patienten Nr. III und XI sind Geschwister; ihr Vater weist zahlreiche Milchkaufflecke und Hautknoten, überdies eine JAFFÉ—LICHTENSTEINSche Knochen deformität auf. Fernerhin hat der Vater des Vaters, den wir nicht untersuchen konnten, Flecke und Knoten. Die Mutter und mütterliche Urgroßmutter des IX. Patienten leiden an derselben Krankheit. Überblicken wir die auf die Geschwister der Patienten bezüglichen Angaben, so sehen wir, daß 5 Kinder keine Geschwister, während 6 Kinder insgesamt 9 gesunde Geschwister haben und 2 (III, XI) an Neurofibromatose leiden. In den Familien, die seit

Generationen an Neurofibromatose leiden, haben wir keine gesunden Kinder angetroffen.

Die Milchkaufflecke, welche die Grundlage der Diagnose bilden, waren naturgemäß bei sämtlichen Patienten vorzufinden. Nach den uns zur Verfügung stehenden Angaben hat man die Flecke in 3 Fällen schon im Neugeborenenalter beobachtet; in einem Fall erschienen sie im Alter von 2, in einem Fall im Alter von 5 Jahren; von den anderen Patienten stehen genaue Beobachtungen nicht zur Verfügung. In mehreren Fällen konstatierten wir auch andere Hautveränderungen: Naevus pigmentosus pilosus (VIII, IX), Vitiligo (XIII), kavernoöses Hämangiom (Mutter des Patienten IX). Neurofibromatöse Knoten fanden wir bei 7 Patienten, teils isoliert aus der Haut hervortretend oder subkutan tastbar (V, XI, XIII), teils kettenartig längs der großen Nervenstämme an den Extremitäten (VII, X, XII) und schließlich in Form eines tumorösen Gebildes (VIII).

Zum Krankheitsbild gesellen sich häufig morphologische und strukturelle Veränderungen des Knochen systems. Derartige Veränderungen fehlten lediglich in zwei Fällen (I, III). In den anderen Fällen handelte es sich um mäßige pathologische Veränderungen (II, IV, V, VI, VIII, IX), um lediglich röntgenologisch nachweisbare geringe Veränderungen der Knochenstruktur oder um unwesentliche Deformitäten. Bei 2 Patienten (X, XI) verursachte die hemihypertrophische obere bzw. untere Extre-

mität ein schweres funktionelles und psychologisches Problem. Bei den Patienten XII und XIII führten die schweren Deformitäten des Knochen-systems zur Einschränkung des Bewegungs-vermögens, zu großen Schmerzen und zu einem im wahren Sinne des Wortes verstandenen Krüppel-zustand.

Die innerorganische und endokrine Manifestationsform der Krankheit kam in unserem Krankenmaterial nicht vor. Die histologische Unter-suchung des beim Patienten Nr. IX operativ beseitigten knotigen Stru-mas ergab ein banales Kolloidade-nom. Angaben, die auf einen Zusam-menhang zwischen der in 2 Fällen (V, XII) beobachteten mäßigen He-patomegalie und der Grundkrankheit hinweisen, stehen nicht zur Ver-fügung.

Die neurologische Untersuchung der Patienten hat im allgemeinen kein Herdsymptom ergeben. Im Fall VI kann die Hemiparese und Rumpf-ataxie mit der Manifestation der Neurofibromatosis im Zentralnerven-system zusammenhängen. Die bei den Patienten Nr. VIII und XIII ange-troffenen Neurosymptome erscheinen als lokale Folgen der tumorösen Ver-änderung bzw. des operativen Ein-griffs. Eine EEG-Untersuchung wurde bei 10 Patienten vorgenommen. In 6 Fällen konstatierten wir eine mäßige bzw. mittelschwere, im allgemeinen zentrenzephalische Funktionsstörung. Mit einer Ausnahme (Patient Nr. XIII)

waren die EEG-Veränderungen bei schwere Symptome anweisenden Pa-tienten zu beobachten.

Schwere Oligophrenie oder Idiotie haben wir nicht angetroffen. Bei 4 Kindern überstieg der intellektuelle Rückstand ein Jahr; diese hatten im allgemeinen mit Schulproblemen zu kämpfen, sie blieben sitzen oder ver-säumten ein Jahr. Vier andere Kinder stehen an der untersten Grenze der dem Alter entsprechenden Intelli-genzstufe. Bei 5 Patienten haben wir keinen intellektuellen Ausfall festge-stellt. Häufig beleuchtete die psycholo-gische Untersuchung die Anpas-sungsschwierigkeiten infolge der Ver-unstaltung, in anderen Fällen lenkte sie die Aufmerksamkeit auf die krank-heitsbedingte Todesangst bzw. auf die Beklemmungszustände.

Einen Fall (III) ausgenommen, wurden die Patienten ophthalmolo-gisch untersucht; bei der Spaltlam-penuntersuchung wurden bei 7 Kin-dern winzige neurofibromatöse Kno-ten in der Regenbogenhaut gefunden.

Eine otologische Abweichung bzw. Gehörsverminderung wurde nicht be-obachtet.

Von 5 Fällen ergab die Biopsie der Hautknoten in 3 Fällen eine typische neurofibromatöse Struktur, in 2 Fäl-len das histologische Bild eines Fi-broms. Bei der Mutter des Patienten Nr. IX wurde histologisch ebenfalls Neurofibromatose ermittelt.

Maligne Degeneration kam in dem Krankenmaterial nicht vor.

BESPRECHUNG DES KRANKHEITS-
BILDES*Pathomechanismus und Genetik*

Im Hinblick auf das systematische Erscheinen und die Ausdehnung der pathologischen Veränderungen bei den Phakomatosen und auch der Neurofibromatose müssen wir die Hypothese akzeptieren, daß sich die die Krankheit determinierende Ursache bereits in der frühesten Phase des intrauterinen Lebens auswirkt, da ja die Organe nach der 5. intrauterinen Woche bereits differenziert sind und keine grundlegenden strukturellen Veränderungen mehr erleiden. Indessen bewahrt der sich auf diese Weise determinierende Prozeß sein evolutives Gepräge bis zum Erwachsenenalter. Dies gilt für sämtliche Erscheinungsformen der Krankheit und verleiht der Neurofibromatose den das ganze Leben hindurch anhaltenden Charakter. Bei Untersuchungen an umfangreichem Krankenmaterial ist das familiäre Vorkommen in einem Drittel bis zur Hälfte der Fälle beobachtet worden. Da es sich um eine verhältnismäßig seltene Erkrankung handelt, kann man im Falle des familiären Vorkommens den genetischen Ursprung nicht außer acht lassen. CROWE und Mitarb. [6] haben in der Familie von 71 an Neurofibromatose leidenden Patienten, in der ähnliche Erkrankungen noch nicht vorgekommen sind, 35 Kinder untersucht, von denen 18 an Neurofibromatose litten. Dies entspricht dem erwarteten theoretischen Verhältnis, wonach voraus-

gesetzt wird, daß sämtliche isolierten Fälle auf erblicher Genmutation beruhen. Die Neurofibromatose wird dominant vererbt, ihre Penetration, d. h. die Häufigkeit, mit der sich ein dominantes pathologisches Gen an einem Heterozygoten manifestiert, wird auf 95% geschätzt [6].

Es ergeben sich folgende Berechnungen [2, 7]:

a) Wenn die Eltern gesund sind und in der Familie bisher Neurofibromatose nicht vorgekommen ist, so ist R (das in Prozent ausgedrückte Risiko, daß das folgende Kind an Neurofibromatose leide) = Mutation = $= 1 : 20\ 000$.

b) Wenn einer der Eltern an der Krankheit leidet, aber keine Blutsverwandtschaft zwischen den Eltern besteht, so ist $R = P/2$ (P bedeutet die Penetration des Gens bei den Heterozygoten) ($R = 95/2 = 47,5\%$).

c) Wenn einer der Eltern an Neurofibromatose leidet und die Eltern blutsverwandt sind, so ist $R = P/2 + 0,4$. Das Risiko ist demnach nicht wesentlich größer. Es ist jedoch anzunehmen, daß betroffene — wahrscheinlich schwer betroffene — Homozygoten zur Welt kommen und ihre Krankheit viel schwerer sein wird als bei den Heterozygoten ($R = 95/2 + 0,4 = 47,9\%$).

d) Wenn beide Eltern krank sind, so ist $R = 25\% + P/2$; ($R = 25 + 95/2 = 72,5\%$).

Was die Häufigkeit der Neurofibromatose betrifft, entfällt in den Vereinigten Staaten auf 2500—3300 Geburten eine Erkrankung [6]. Die an Neurofibromatose Leidenden brin-

gen weniger Kinder zur Welt als die normalen Menschen, weil

a) einzelne schon frühzeitig an Sarkomatose, Myelitis transversa usw. sterben oder

b) die Heirat der Überlebenden zeitweise auf Schwierigkeiten stößt bzw.

c) die eine Ehe eingegangenen Personen — eben wegen des bekannten Risikos — weniger Kinder haben als der normale Durchschnitt.

Symptomatologie

In den meisten Fällen lenken die *Hautsymptome* die Aufmerksamkeit auf die Kranken.

In nahezu 90% der Fälle ist die Milchkauffleck genannte Melaninablagerung zu beobachten. Diese Flecke sind im allgemeinen schon bei der Geburt vorhanden, sie können sich aber auch später entwickeln; ihre Zahl mehrt sich im Laufe des Lebens, insbesondere in der Pubertät und Gravidität [27]. Ihre Form und Größe ist sehr variabel; im Gegensatz zu den Sommersprossen sitzen sie eher an den von der Kleidung bedeckten Hautregionen. Einer Konvention gemäß werden bei der Diagnosestellung diejenigen Flecke berücksichtigt, deren Durchmesser mehr als 1,5 cm beträgt [6]. Die Flecke verursachen an und für sich keine Symptome, ihre maligne Degeneration hat man nicht beobachtet.

Es stellt sich die Frage, wie die an im übrigen beschwerde- und symptomfreien Personen wahrnehmbaren

Milchkaufflecke von den ähnlichen Veränderungen bei der Forme-fruste-Erkrankung differenziert werden können. Zur Klarstellung der Frage haben CROWE und Mitarb. [6] annähernd 7000 normale Personen untersucht, bei denen sie nach Abrundung der Befunde feststellten, daß 90% keinen Fleck aufwiesen, während sie bei 9% einen Fleck fanden und schließlich bei den restlichen 1% 2–5 Milchkaufflecke wahrgenommen werden konnten. 6 oder mehr Flecke haben sie in keinem einzigen Fall angetroffen.

In 98 nachgewiesenen Fällen von Neurofibromatose überstieg die Zahl der Flecke 6 in 70% der Fälle (wieder abgerundet), und 90% der Patienten wiesen einen Milchkauffleck auf.

Aus den Beobachtungen lassen sich drei verschiedene Schlußfolgerungen ableiten:

1. Mehr als 6 Milchkaufflecke (mit einem Durchmesser von mindestens 1,5 cm) sind als Neurofibromatose zu betrachten.

2. Weniger als 6 Milchkaufflecke bedeuten im Falle negativer Familienanamnese, daß die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung im Verhältnis zur Anzahl der vorhandenen Flecke steht, d. h. die Wahrscheinlichkeit der Krankheit z. B. bei 5 Flecken größer ist als bei 1 Fleck.

3. Sind weniger als 6 Flecke vorhanden, kommt aber die Krankheit in der Familie vor, so verhält es sich mit der Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung ebenso wie in dem im vorigen Punkt erwähnten Fall, doch ist die Häufigkeit erheblich höher.

Bei diesen Kranken treten auch öfter andere Hautveränderungen, z. B. Angiome, Vitiligo und Nävus, auf. Zu den Hautsymptomen der Krankheit rechnen die in der Haut oder subkutan befindlichen *Knoten*.

Nachdem die wesentlichsten Veränderungen bei der Erkrankung im *Nervensystem* zutage treten, finden wir fast stets auch Neurosymptome. Die Proliferation der Nervenhiillen und -scheiden bringt Knoten im zentralen und peripheren Nervensystem zustande. Die proliferativen Veränderungen des Zentralnervensystems erscheinen bisweilen im Bilde eines Raumeinengungsprozesses; sie können zu Krampfanfällen führen, die sich mittels antikonvulsiver Behandlung kaum beeinflussen lassen: die Genopathie kann auch eine diffuse Schädigung zustande bringen, die sich in geistiger Zurückgebliebenheit, in Sprachstörungen und Verhaltensstörungen manifestiert. Die Schädigung des peripheren Nervensystems führt mitunter zu einem plexiformen Neurom, zu Knoten am Verlauf der großen Nervenstämme oder zu kleinen Knötchen, die an den peripheren Nervenendigungen sitzen. Bei diesen Veränderungen handelt es sich zuweilen um Tastbefunde, die keine Beschwerden verursachen, doch können sie sich auch in Form von Lähmungen, Sensibilitätsstörungen oder von Faktoren manifestieren, welche die lokale Durchblutung hemmen [4, 20].

Knochen veränderungen wurden mit unterschiedlicher Häufigkeit beobachtet, nach den verschiedenen Autoren in 7—45% der Fälle. Es gibt drei

Formen von Knochensymptomen: 1. Skoliose, 2. Knochenwachstumsstörungen und Elephantiasis, 3. subperiostale Zysten. Nach der die Pathogenese berücksichtigenden Aufteilung kommen die Veränderungen folgendermaßen zustande: a) Periostal, intraosseal oder intramedullär proliferierende Neurofibrome, b) die sich im allgemeinen auf eine Extremität beschränkende dysplastischen Knochenveränderungen, die Hypertrophie oder Hypoplasie herbeiführen, c) auf Osteoporose oder Osteomalazie beruhende generalisierte Knochenveränderungen [9, 12, 16, 29].

Insbesondere die Erkrankung der Wirbel kann zu schweren, auch lebensgefährdenden neurologischen Veränderungen führen [12, 14]. Die untere dorsale Kyphoskoliose kommt ebenfalls so häufig vor, daß wir bei einer derartigen, anders nicht zu erklärenden Veränderung nach sonstigen Symptomen der Neurofibromatose suchen müssen [1, 2, 12, 20].

Die Pathogenese des sich zu den Phakomatosen und insbesondere zur Recklinghausenschen Krankheit gesellenden partiellen Riesenwuchses ist keineswegs klargestellt. Einige Autoren betonen die Rolle neuraler Faktoren, andere meinen, der lokale Gigantismus sei teratologisch bedingt. Bezüglich der Herbeiführung von Riesenwuchs durch die neuralen Veränderungen gibt es verschiedene Hypothesen. Einerseits sollen die neurofibromatösen Veränderungen des sympathischen Nervensystems über vasomotorische, trophische und sudorale Wirkungen den Gigantismus hervor-

rufen. Nach der Auffassung von PARKES WEBER verursacht der Tumor periostale Hyperämie und Knochenhypertrophie, infolge der vaskulären Störung ändert sich die Länge der Extremität [12]. Nach einer anderen Hypothese wird die Wachstumsstörung von dem die Grundkrankheit hervorrufenden genetischen Faktor durch Hyperinduktion determiniert [15]. Was aber auch immer die Auslösungsursache sei: die Veränderung entspricht einer echten Hypertrophie, worunter wir verstehen, daß sämtliche Gewebe des fraglichen Körperteils betroffen sind [10].

Viszerale und endokrine Symptome der Neurofibromatose sind bei Kindern selten zu beobachten. Verhältnismäßig häufig treten Makroglossie verursachende tumoröse Veränderungen in Erscheinung. In den Harnwegen hat man hauptsächlich die Blase betreffende Erkrankungen wahrgenommen. Tumoren im Magen-Darmtrakt können ulzerieren und schwere Blutungen verursachen. Hierbei verhelfen neben den Blutungssymptomen die neurofibromatösen Erscheinungen zur Stellung der Diagnose [19, 20]. Es sind bereits neurofibromatöse Tumoren der allerverschiedensten Eingeweide beschrieben worden. Die im Herzen beobachteten Knoten verursachen Kardiomegalie. Die intrathorakalen Veränderungen komprimieren zuweilen die Atemwege, die in der Pharynx befindlichen können Atem- und Schluckbeschwerden verursachen.

Jede innersekretorische Drüse kann betroffen sein; am häufigsten ist es

die Nebenniere [23], aber auch das Hypophysen-Hypothalamussystem wird bisweilen lädiert [1]. Die Veränderung infiltriert manchmal die ganze Drüse, ein andermal erscheint sie im Bilde eines umschriebenen Tumors. Die geschwulstigen Veränderungen der Nebenniere entsprechen histologisch einem Phäochromozytom [23].

Vaskulären Formen der Neurofibromatose. Die Erkrankung greift auch die kleinen Arterien an. Laut REUBI [21] zeigen die Gefäßveränderungen drei charakteristische histopathologische Formen: 1. Endotheliale Proliferation und konsekutive Verengung. 2. Hyaline Degeneration der Intima und konsekutive Destruktion der elastischen Fasern sowie der Muskelschicht, wobei kleine Pseudoaneurysmen zustandekommen. 3. Knoten in der Adventitia. Alle diese Veränderungen führen schließlich zur Steigerung des peripheren Widerstands, zu Kreislaufstörungen und Thromboseneigung.

Die diffuse Erkrankung der Gefäße bringt nach einem ähnlichen Mechanismus wie bei der Arteriosklerose gelegentlich hohen Blutdruck zustande. Befinden sich die Veränderungen an der A. renalis, so kann die Hypertonie nach dem GOLDBLATTschen Mechanismus entstehen. Endlich kommen bekanntermaßen Neurofibromatose und Phäochromozytom auch gleichzeitig vor, und dies ist die dritte Möglichkeit für die Entwicklung des hohen Blutdrucks. Die gemeinsame Anwesenheit der beiden Erkrankungen läßt sich auch embryologisch

erklären. Etwa 5% der bisher diagnostizierten Phäochromozytome wurden bei neurofibromatösen Individuen beschrieben [3, 21].

Es kann hier nicht unsere Aufgabe sein, die *Augensymptome* der Neurofibromatose eingehend zu besprechen, da sich die Erkrankung auf sämtliche Teile des Auges zu erstrecken vermag. Eine besondere Krankheitsform stellt die bereits im Kindesalter wahrnehmbare Trias dar, die aus Exophthalmus, dem plexiformen Neurinom des Augenlides und aus der Hemihypertrophie des Gesichts besteht. Überdies können noch pulsierender Exophthalmus und eine schwere — zu Blindheit führende — N. opticus-Atrophie entstehen. Lediglich auf die Irisveränderungen wollen wir hier besonders hinweisen, die wir in 7 von 13 Fällen beobachtet haben. Obschon die Zahl unserer Fälle gering ist, haben wir doch den Eindruck, daß

1. diese Veränderungen, wenn man sie systematisch sucht, häufiger anzutreffen sind, als in der Literatur angegeben,

2. außerdem diese — zumindest in unseren Fällen — vor allem dann zu beobachten waren, wenn sich der Erkrankung Neurosymptome und geistige Retardation zugesellten.

Neurofibromatose im Neugeborenenalter. Bisher wurden nur 15 Fälle mitgeteilt. Im Neugeborenenalter gibt es im allgemeinen nur wenige Symptome: man findet lediglich Hautgeschwülste und Knochenerscheinungen. Außer den im späteren Alter bekannten Knochenveränderungen hat man bei diesen Säuglingen Spon-

dylosthesen und Melorheostose wahrgenommen. Im Gegensatz zu den im späteren Alter beobachteten Krankheitsbildern können sich diese Neugeborenenenerkrankungen zurückentwickeln, und es wurden einige Fälle beschrieben, in denen die Kinder im Alter von 5—8 Jahren völlig symptomfrei geworden waren [17].

Das *histopathologische* Bild der Krankheit ist durch die Dysplasie des Nervensystems gekennzeichnet. Die Milchkaufflecke an der Haut zeigen Melaninvermehrung. Bei den tumorösen Veränderungen ist das Bindegewebe des Endo-, Epi- und Perineuriums vermehrt; es besteht aus spindelförmigen Zellen und bindegewebigen Fasern. Das Bindegewebe schiebt die Nervenfasern auseinander, die im Geschwulstparenchym nachgewiesen werden können. Bei der Nervenveränderung kann es sich auch um spindelförmige Verdickungen handeln, die als Drehungen um eine Achse in Erscheinung treten. Diese Veränderung ist das Neuroma plexiforme.

Prognose

Mitunter bleibt die Erkrankung das ganze Leben hindurch ein einfaches kosmetisches Problem, doch sind diese Kranken ständig von der Progression, der malignen Degeneration bedroht. Besonders häufig erscheinen oder progredieren die Symptome während der Pubertät oder Schwangerschaft [8].

In hohem Maße beeinträchtigen den Zustand der Kranken die Tumoren, die Schmerzen bzw. Druck-

symptome verursachen. Jene Knochen, die Drucksteigerung im Zentralnervensystem zustandebringen oder durch Knickung von Wirbeln zu einer Querläsion der Wirbelsäule führen, gefährden das Leben [12]. Die Veränderungen am Knochensystem bringen Verkrüppelung zustande.

Die schwerste Komplikation ist die bösartige, sarkomatöse Degeneration der Geschwülste [22, 28]. Es läßt sich nicht voraussagen, bei welchem Patienten die maligne Degeneration auftreten wird; die Zusammenhänge der klinischen Symptome mit der späteren Blastomatose kennen wir nicht. Im allgemeinen weist nur ein Knoten Degeneration auf, doch hat man auch die gleichzeitige Sarkomatose von 7 Knoten beschrieben [13]. Nach den verschiedenen Autoren kommen die bösartigen Degenerationen in 5,5—16% der Fälle vor [14, 18, 20, 30].

Prävention

Die Präventionsmöglichkeiten sind außerordentlich beschränkt. Dennoch müssen diese Kranken in Form genetischer Beratung auf den erblichen Charakter, auf die Möglichkeit mehrfachen Vorkommens innerhalb der Familie hingewiesen werden. Besondere Gefahr besteht bei dieser Erkrankung genetischer Herkunft, wenn ein an der Recklinghausenschen Krankheit leidendes Individuum eine an einer Phakomatose leidende Person heiratet. SIEMENS [26] berichtete über die Ehe eines neurofibromatösen Mannes mit einer von Epidermolysis bullosa dystrophica betroffenen Frau

(letztere Erkrankung wird von einigen Autoren als eine degradierte Phakomatose angesehen). In dieser Ehe wurden 6 Kinder geboren, von denen 4 an Neurofibromatosis multiplex und auch an Epidermolysis bullosa dystrophica litten. Ein Kind war nur von Neurofibromatosis multiplex, eines nur von Epidermolysis befallen.

Therapie

Bei der Behandlung der Krankheit sind mehrere Gesichtspunkte zu berücksichtigen. Naturgemäß gibt es kein Verfahren, das imstande wäre, die multiplen, sich mitunter auf den Gesamtorganismus erstreckenden Veränderungen zu heilen oder den grundlegenden Gendefekt günstig zu beeinflussen. Dennoch gibt es Probleme in diesen Fällen, die ärztliche Aufsicht, Pflege und Unterstützung beanspruchen.

Die Pigmentstörungen der Haut verursachen keine Beschwerden und erfordern an sich keine Behandlung. Die tumorösen Veränderungen bedürfen im allgemeinen keines chirurgischen Eingriffs, besonders deshalb nicht, weil der inkomplette, nicht genügend radikale operative Eingriff die maligne Degeneration in Gang bringen kann. Ungeachtet dessen müssen die Knoten, die schwere lokale Beschwerden verursachen, beizeiten operativ beseitigt werden. Insbesondere die Anzeichen einer intrakraniellen Drucksteigerung oder die im Canalis opticus sitzende Geschwulst erfordern einen radikalen operativen Eingriff oder eine palliative Dekom-

pression. Von der Strahlentherapie wird die vom Nervensystem ausgehende Neoformation naturgemäß nicht beeinflusst. Bei extremem Riesenwuchs kann die wiederholte Anbohrung des gewachsenen Knorpels zur Verhinderung des weiteren Längenwachstums in Frage kommen. Das im Falle einer Augenveränderung auftretende Glaukom beansprucht einen operativen Eingriff [24].

Sorgfältige Erwägungen sind auch bei den aus anderen Gründen vorzunehmenden Operationen an den an der Recklinghausenschen Krankheit Leidenden am Platze. Wir müssen in Betracht ziehen, daß bei diesen Patienten in erhöhtem Maße die Wahrscheinlichkeit eines latenten Phäochromozytoms besteht und intraoperativ hypertensive Krisen auftreten können, für deren Behandlung und Kontrolle man vorbereitet sein muß [11, 25].

Die Veränderungen an den Bewegungsorganen indizieren häufig einen orthopädischen Eingriff bzw. die Verordnungs von Miedern oder Stützvorrichtungen.

Die viszeralen bzw. endokrinen Erkrankungen erfordern eine individuelle Beurteilung und die Behandlung der vorhandenen Symptome.

Noch wesentlicher aber ist die ständige ärztliche Betreuung der kranken Kinder. Wenn wir auch ihre fundamentalen Probleme nicht zu lösen vermögen, so sind wir doch in der Lage, ihnen beim Akzeptieren und Ertragen des Defektzustandes Hilfe zu leisten. An unserer Klinik stehen alle diese Kinder unter regelmäßiger

psychologischer Kontrolle; die Eltern fordern wir auf, uns wiederholt aufzusuchen, um die aktuellen Probleme zu besprechen. Wir helfen ihnen bei der Wahl einer geeigneten Schule bzw. bieten Unterstützung bei der Befreiung von der Schule.

*

Für die ophthalmologischen Untersuchungen sei Herrn Chefarzt Dr. A. MEDGYASZAY bestens gedankt.

ZUSAMMENFASSUNG

Gestützt auf 13 eigene Fälle der Recklinghausenschen Krankheit (Neurofibromatosis multiplex) wird das Krankheitsbild eingehend besprochen. Im Zusammenhang mit 3 familiären Fällen werden die genetischen Beziehungen der Krankheit erörtert. Außer den in allen Fällen vorhandenen Milchkaufflecken wurden bei 7 Kindern auch Knoten angetroffen. In der Mehrzahl der Fälle war das Knochensystem betroffen; in 2 Fällen bestand Hemihypertrophie einer Extremität, in 2 Fällen lagen andere Knochenveränderungen vor, die zu einer schweren Deformität geführt hatten. Auffallend häufig (in 7 Fällen) wurden neurofibromatöse Knoten in der Iris festgestellt, weshalb empfohlen wird, bei Verdacht auf Neurofibromatosis multiplex stets auch eine Augenuntersuchung vorzunehmen. Bei 2/3 der Patienten erreichte die Intelligenzstufe nicht das dem Alter entsprechende Durchschnittsniveau. Häufig wurden — vor

allem zentrenzephal — EEG-Abweichungen registriert. Eine maligne Degeneration ist bisher nicht zutage getreten. In 5 Fällen erfolgte die

histopathologische Untersuchung eines exzidierten Knotens; die Gewebstruktur entsprach einem Fibrom bzw. Neurofibrom.

LITERATUR

1. BARTA, L.: Neurofibromatose und hormonale Dysfunktion. *Paediat. danub.* **3**, 310 (1948).
2. BORBERG, A.: Clinical and genetic investigations into tuberous sclerosis and Recklinghausen's neurofibromatosis. Munksgaard, Copenhagen 1951.
3. CAMBIER, J.: Neurofibromatose et hypertension artérielle. *Presse méd.* **70**, 84 (1962).
4. CHAO, D. H. C.: Congenital neurocutaneous syndromes in childhood. I. Neurofibromatosis. *J. Pediat.* **55**, 189 (1959).
5. CHARLEUX, J.: Les manifestations palpébrales et orbitaires de la neurofibromatose de Recklinghausen. *Ann. Oculist. (Paris)* **193**, 930 (1960).
6. CROWE, F. W., SCHULL, W. J., NEEL, J. V.: Multiple Neurofibromatosis. Thomas, Springfield 1956.
7. CUENDET, J. F.: Les phacomatoses. Aspect génétique. XVIIIe Congrès Association des Pédiatres de Langue Française. Karger, Basel, 1961. S. 253.
8. FAIRBANK, H. A. T.: Neurofibromatosis. *J. Bone Jt Surg.* **32**, 266 (1950).
9. FRIEDMAN, M. M.: Neurofibromatosis of bone. *Amer. J. Roentgenol.* **51**, 623 (1944).
10. GERLÓCZY, F., PAP, K.: A hemihypertrophiaról. *Gyermekgyógy.* **11**, 225 (1960).
11. GLUSHIEN, A. S., MANSUY, M. M., LITTMAN, D. S.: Pheochromocytoma: its relationship to the neurocutaneous syndromes. *Amer. J. Med.* **14**, 318 (1953).
12. HEARD, G. E., HOLT, J. F., NAYLOR, B.: Cervical vertebral deformity in von Recklinghausen's disease of the nervous system. *J. Bone Jt Surg.* **44/B**, 880 (1962).
13. HERRMANN, J.: Sarcomatous transformation in multiple neurofibromatosis. (Von Recklinghausen's disease). *Ann. Surg.* **131**, 206 (1950).
14. HOLT, J. F., WRIGHT, E. M.: The radiologic features of neurofibromatosis. *Radiology* **51**, 647 (1948).
15. KISSEL, P., TRIDON, P., LAXENAIRE, M.: Gigantismes partiels et phacomatoses chez l'enfant, XVIIIe Congrès Association des Pédiatres de Langue Française. Karger, Basel 1961, S. 292.
16. LENSON, N.: A case report of elephantiasis neuromatosa of the right low extremity with invasion of the popliteal artery. *Arch. Surg.* **73**, 279 (1956).
17. MCCARROL, H. R.: Clinical manifestation of congenital neurofibromatosis. *J. Bone Jt Surg.* **32**, 601 (1950).
18. MONOD, O., PAILLAS, P., PESLE, G.: Dégénération maligne de la neurofibromatose de Recklinghausen après intervention chirurgicale. *J. franç. Méd. Chir. thor.* **5**, 121 (1951).
19. PEREA, V. D., GREGORY, L. J.: Neurofibromatosis of the stomach. *J. Amer. med. Ass.* **182**, 259 (1962).
20. PRESTON, F. W., WALSH, W. S., CLARKE, T. W.: Cutaneous neurofibromatosis (Von Recklinghausen's Disease). *Arch. Surg.* **64**, 813 (1952).
21. REUBI, F.: Nierenkrankheiten. Huber, Bern 1960. S. 663.
22. RICHTER, R., RUTKAI, P.: Neurofibromatosisban kifejlődő malignus mediastinalis tumor. *Orv. Hetil.* **107**, 846 (1966).
23. SCHMITT, J., TRIDON, P., KISSEL, P.: Les localisations viscérales et endocriniennes des phacomatoses chez l'enfant. XVIIIe Congrès Association des Pédiatres de Langue Française. Karger, Basel 1961. S. 272.
24. SCHWAB, F.: Einiges zur Klinik, Histologie und Therapie der Augenveränderungen bei Neurofibromatosis Recklinghausen. *Wien. med. Wschr.* **112**, 995 (1962).
25. SHOCKET, E., TELOH, H. A.: Aganglionic megacolon, pheochromocytoma, megaloureter and neurofibroma. Co-occurrence of several neural abnormalities. *Amer. J. Dis. Child.* **94**, 185 (1957).
26. SIEMENS, H. W.: Vererbungs-pathologie. In Jadassohn, J. J.: *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten.* Springer, Berlin 1929. Bd. III.
27. SIMA, A.: Morbus Recklinghausen und

- Schwangerschaft. Zbl. Gynäk. **84**, 1051 (1962).
28. SIMKÓ, I., KESZLER, P., KOLLÁR, L.: A gyermekkori neurofibromatosis malignus mediastinalis előfordulása. Orv. Hetil. **107**, 1975 (1966).
29. VÉGH, J.: A Recklinghausen-féle neurofibromatosis röntgen tünetei. Magy. Radiol. **11**, 241 (1959).
30. VOGEL, E., DORN, H.: Krankheiten der Haut und ihrer Anhanggebilde. In Becker, P. E.: Humangenetik. Thieme, Stuttgart 1964. Bd. IV. S. 356.
29. VÉGH, J.: A Recklinghausen-féle neuro-

DR. E. CSERHÁTI

Bókay J. u. 53.

Budapest VIII., Ungarn