

- Routier: Société de Biologie. Paris 1894.
- Leconte: Thèse de Paris 1897. Etudes sur les hémorragies des C. S.
- F. Arnaud: Les hémorragies des C. S. Arch. gén. de Médecine. 1900.  
IIe ann.
- Foà, P.: Contribuzione anatomica sperimentale alla fisiologia patologica delle C. S; 1901.
- Stilling: Revue de Médecine 1888. S. 459.
- Simmonds: Über kompensatorische Hypertrophie der Nebenniere. Dieses Archiv Bd. 153, 1898.
- Derselbe: Über Nebennierenblutungen. Dieses Archiv 1902.
- Thorel, Ch.: Zur Frage der Erweichungscysten in Geschwülsten der Nebenniere 1902.
- Cornil et Ranzier: Manuel d'Histologie path. 1902.

## XXI.

### Über Nebennierenschrumpfung bei Morbus Addison.

Von

Dr. M. Simmonds,

Prosektor am Allgem. Krankenhause Hamburg-St. Georg.

Atrophische Zustände der Nebennieren sind kein übermäßig seltes Vorkommnis. Sehe ich von der angeborenen Aplasie des Organpaares bei Anencephalen ab und von der kongenitalen Hypoplasie der einen Nebenniere, die gelegentlich bei sonst normalen Individuen als zufälliger Nebenbefund anzutreffen ist, so bleiben diejenigen Formen übrig, welche an schwere Circulationsstörungen oder an tuberkulöse Erkrankungen des Organs sich anschließen oder endlich idiopathisch auftreten. Bei weitem am häufigsten sind unter diesen Formen der Nebennierenschrumpfung, die durch Tuberkulose hervorgerufenen. Der Prozeß kann dabei, wie ich das früher<sup>1)</sup> gezeigt habe, so gründlich und mit fast vollkommener Verödung des Parenchyms ausheilen, daß es bisweilen schwer hält, das Grundleiden ausfindig

<sup>1)</sup> Über kompensatorische Hypertrophie der Nebennieren. Dies. Archiv Ad. 153, S. 143.

zu machen. Praktisch wird man daher gut tun in allen Fällen von Nebennierenschrumpfung unbekannten Ursprungs in erster Linie an Tuberkulose zu denken.

In einer Hinsicht freilich bedarf das Gesagte einer Einschränkung. Bei der tuberkulösen Atrophie der Nebenniere handelt es sich stets, soweit meine Erfahrung reicht, um die Schrumpfung eines Organs und es ist daher diese Atrophie bei der großen Fähigkeit der Nebenniere den Ausfall an Parenchym durch gesteigerte Inanspruchnahme des restierenden Gewebes auszugleichen, für das Individuum bedeutungslos. Wo eine Atrophie beider Nebennieren beobachtet worden ist, wo sie zu schweren klinischen Erscheinungen und zu tödlich verlaufender Addisonscher Krankheit geführt hat, da ist stets eine durch andere Prozesse bedingte Atrophie des Organs konstatiert worden.

Derartige Fälle von Morbus Addison, verursacht durch doppelseitige Nebennierenschrumpfung, sind bisher nur in geringer Zahl publiziert worden, und von den 24 mir bekannten Beobachtungen ist die überwiegende Mehrzahl so unvollständig untersucht worden, daß sie nicht als einwandsfrei gelten können. So kommt es, daß unsere nur auf einigen wenigen zuverlässigen Mitteilungen basierenden Kenntnisse dieser Form der Addisonschen Krankheit äußerst lückenhaft sind. Die Mitteilung von zwei neuen derartigen Fällen, die in mancher Hinsicht von den bekannten abweichen, dürfte daher von Interesse sein.

#### Beobachtung I.

Ein 27 jähriger Arbeiter, der früher stets gesund war und von gesunden Eltern stammte, hatte seit drei Vierteljahren an Schmerzen in der Magengegend, allmählich zunehmender Appetitlosigkeit, Mattigkeit und Schwindelanfällen gelitten, dabei seit 6 Monaten eine intensiver werdende Braunfärbung der Haut wahrgenommen. Bei der Aufnahme im Krankenhouse fiel die große Magerkeit, die Blässe der Schleimhäute, die tiefe Bräunung der mit erbsengroßen, schwarzbraunen Flecken besetzten Haut auf. Auch auf der Mundschleimhaut fanden sich reichlich intensiv braune Flecken. Der Urin war zucker- und eiweißfrei, die Temperatur normal, der Puls klein und beschleunigt, der Appetit sehr schlecht, die Magengegend bei Druck sehr empfindlich. Er verfiel dann äußerst rasch und starb bereits am siebenten Tag seines Hospitalaufenthalts.

Bei der Autopsie fand sich, abgesehen von großer Blässe der Organe, mäßiger Schwellung der Mesenterialdrüsen, starkem Eisengehalt der Leber,

Persistenz einer großen Thymusdrüse, keine bemerkenswerte Veränderung als eine hochgradige Atrophie der Nebennieren. Sie waren klein, an manchen Stellen fast papierdünn, ließen sich aus ihrer Umgebung leicht ausschälen, waren gleichmäßig blaß-braunrot gefärbt und zeigten auf Querschnitten nichts von einer Rindensubstanz. Beide Nebennieren wogen zusammen nur 3 g. Das Ganglion solare bot weder makroskopisch noch mikroskopisch betrachtet irgendwelche bemerkenswerte Eigentümlichkeiten.

Die mikroskopische Untersuchung der Nebennieren bestätigte die Annahme, daß ein volliger Defekt der Rindenschicht vorlag. An ihrer Stelle fand sich eine schmale Schicht an elastischem Gewebe reichen Bindegewebes, das nach der Peripherie des Organs nur spärlich, nach dem Centrum zu dichter von runden und spindelförmigen Zellen durchsetzt war. Die Marksubstanz ist nur an einigen Stellen deutlich erkennbar, an anderen hingegen so dicht von Rundzellen durchsetzt, daß ihre Struktur völlig verdeckt wird. An manchen Stellen wieder trifft man auch im Centrum des Organs nur Bindegewebe und der ganze Querschnitt zeigt nichts als fibröses Gewebe, durchsetzt von zahlreichen Venenlücken. Vielfach trifft man in den centralen Abschnitten Quer- und Längsschnitte von glatten Muskelfasern und von marklosen Nerven, sowie Haufen großer Ganglienzellen. Die kleinzelligen Infiltrate finden sich bald in diffuser Verbreitung, bald in circumscripthen Herden und halten sich mit Vorliebe an die Umgebung von Gefäßen. Bei spezifischer Färbung des elastischen Gewebes findet man innerhalb der Infiltrate Reste von kleinen Venen, die völlig von Granulationsgewebe umwachsen und durchwachsen sind und nur noch durch die erhaltene elastische Umhüllung kenntlich sind. Von den erhaltenen Parenchymzellen läßt das Gros sich gut tingieren und hat einen gut darstellbaren Kern. Daneben finden sich auch Haufen sehr großer, wie gequollen erscheinender Zellen, deren Protoplasma wenig Farbstoff annimmt und die einen kleinen gelappten Kern besitzen. Endlich finden sich noch vielfach Parenchymzellen, die überhaupt keine Kernfärbung annehmen.

#### Beobachtung II.

Eine 41jährige Frau, die früher stets gesund und seit 9 Jahren verheiratet war, die vor 4 Jahren ein gesundes Kind geboren hatte, leidet seit einem Jahr an allmählich zunehmender Schwäche, Appetitlosigkeit, öfter auftretendem Erbrechen, Obstipation und immer stärker werdender Bräunung der Haut. Seit 6 Monaten haben die früher regelmäßigen Menses sistiert. Seit 3 Monaten treten oft heftige Schmerzen im Leibe auf, und in den letzten Wochen endlich hat die Schwäche rapid zugenommen. Ihre beiden Eltern und ihre sechs Geschwister sind alle jung gestorben, weiter wußte sie nichts anzugeben. Bei der Aufnahme im Krankenhouse fiel vor allem die intensive Bronzefärbung der Haut an der äußerst mageren Frau auf. Besonders stark trat die Pigmentierung am Kinn hervor, an der

Mundschleimhaut zeigten sich nur kleine, aber intensiv braune Flecken. Die Temperatur war normal, der Puls klein, etwas beschleunigt, der Magen auf Druck empfindlich. Anfangs erholte sich die Frau etwas beim Gebrauch von Suprarenaltabletten, dann aber verschlimmerte sich der Zustand zusehends. Es traten Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Übelkeit, absolute Appetitlosigkeit hinzu, dann wurde sie von epileptiformen Krämpfen befallen und unter Kollapserscheinungen starb sie 2 Monate nach ihrer Aufnahme.

Bei der Autopsie fanden sich eine braune Atrophie des Herzfleisches, mäßige Stauung in Leber, Milz und Nieren, Residuen perimetritischer Entzündungen, Verdickung der Tubenwandung, Obliteration der Fimbrienostien, weiche Schwellung der Portal- und Retroperitonealelymphdrüsen, Hyperämie des Hirns und seiner Hämata und vor allem eine hochgradige schwielige Atrophie der Nebennieren. Sie waren mit dem umgebenden Bindegewebe innig verwachsen und nur mit Hilfe des Messers herauszupräparieren, äußerst derb und wogen 5 bzw. 6 g. Die Maße waren rechts  $5\frac{1}{2} : 2\frac{1}{2} : \frac{1}{2}$  cm, links  $6 : 2 : \frac{1}{2}$  cm. Die Oberfläche der Nebennieren war gleichmäßig blaßgraubraun gefärbt und glatt, auf dem Durchschnitt war von der Rinde nichts erkennbar, unmittelbar unter dem grauen, derben Bindegewebe der Oberfläche folgte eine dunkler gefärbte, der Marksicht entsprechende Zone, die ebenfalls äußerst derbe Konsistenz hatte und die normale Zeichnung nirgends erkennen ließ.

Mikroskopisch fand sich in der Rinde des Organs nur fibröses Gewebe mit zahlreichen Gefäßen und herdförmig angeordneten Rundzelleninfiltraten. Von der Marksubstanz waren vielfach Reste erkennbar, besonders Nester großer Ganglienzen; doch waren die Parenchymzellen meist so dicht von Rundzellen durchsetzt, daß die einzelnen Zellen schwer zu differenzieren waren. Neben circumscripthen Herden von Rundzellen fanden sich in der Marksubstanz auch größere, diffuse Infiltrate und endlich an der Grenze zur Rinde vielfach Pigmentablagerungen. Vor allem auffallend war aber das Verhalten der Gefäße. Die Arterien zeigten vielfach eine starke Verdickung der Media, hier und da hyaline Umwandlung derselben. Die Intima war enorm gewuchert, reich an spindelförmigen Zellen und zahlreichen Schichten elastischer Fasern. Im Gegensatz zu der sehr breiten Wandung fiel dann das enge, oft auf ein Minimum reduzierte Lumen solcher Arterien auf. Zellige Infiltrate waren in der Arterienwandung nicht nachweisbar, und auch die Umgebung derselben zeichnete sich nicht durch besonderen Reichtum an Rundzellen aus. Nicht minder auffallend war das Verhalten der Venen. Viele zeigten eine deutliche Wucherung der Intima, bei anderen war das Lumen völlig obliteriert und mit einem zellarmen Bindegewebe erfüllt, noch wieder andere ließen neben der Obliteration auch noch einen partiellen Schwund ihrer Elastica erkennen. An anderen, zellreicherem Abschnitten waren kleine Venen dicht umgeben von Rundzellen, die stellenweise auch die Gefäßwandung durchsetzten und allmählich zerstört hatten.

Ich füge endlich hinzu, daß eine sorgfältige mikroskopische Untersuchung des Ganglion coeliacum und der Plexus keine bemerkenswerte Abweichung erkennen ließ.

In den beiden vorstehenden Beobachtungen haben also beide Male die typischen Symptome einer letal verlaufenden Addisonschen Erkrankung vorgelegen, beide Male fand sich als einzige wesentliche anatomische Störung ein hochgradiger Schwund des Nebennierenparenchyms bei intaktem Ganglion coeliacum. Bevor ich auf eine Besprechung der Ursache jener eigenartigen Atrophie eingehe, möchte ich eine kurze Übersicht der bisher mitgeteilten hierher gehörigen Fälle vorausschicken.

#### Veröffentlichte Fälle.

1. Goodhat (Transact. of the Pathol. Soc. of London Bd. 33, S. 340). 20 jähriger Mann. Hochgradige Atrophie der Nebennieren. Mikroskopisch: keine entzündlichen Veränderungen.
  2. Goodhart-Eastes (ibid. S. 346). 44 jähriger Mann. Hochgradige Atrophie der Nebennieren. Mikroskopisch?
  3. Davy (ibid. S. 360). 25 jähriger Mann. Atrophie und Verfettung der Nebennieren. Mikroskopisch?
  4. Hebb (Lancet 1883, I, S. 8). 48jährige Frau. Atrophie der Nebennieren. Markschicht fehlt. Mikroskopisch?
  5. Legg (Lancet 1885, I, 1027). 37jährige Frau. Rechte Nebenniere nicht auffindbar, linke atrophisch. Markschicht fehlt. Mikroskopisch nur Bindegewebe mit Fettropfen ohne Nebennierensubstanz.
  6. Legg (ibid.). 29jährige Frau. Hochgradige Atrophie der Nebennieren. Mikroskopisch?
  7. Coupland (Transact. of the Pathol. Soc. of London Bd. 36, S. 423). 37 jähriger Mann. Rechte Nebenniere hochgradig atrophisch, links auf ein Drittel reduziert. Mikroskopisch? Semilunarganglien blaß, derb.
  8. Barlow (ibid. S. 433). 42jährige Frau. Atrophie der Nebennieren, die nur Reste von Rinde enthalten. Mikroskopisch? Ganglien frei. Gumma einer Niere.
  9. Saundby (ibid. S. 440). 18jähriges Mädchen. Atrophie der Nebennieren. Semilunarganglien normal. Mikroskopisch in den Nebennieren keine entzündlichen Veränderungen, nur Atrophie.
  10. Hadden (ibid. S. 436). 30jährige Frau. Atrophie der Nebennieren. Semilunarganglien makroskopisch frei, mikroskopisch bindegewebige Schrumpfung.
- Nebennieren mikroskopisch: Bindegewebige Verdickung der Kapsel, zellreiches Bindegewebe in der Zona glomerulosa, Parenchymzellen hier atrophisch. In der Zona fasciculata weniger Veränderungen. Markschicht

sehr dünn. H. meint, daß es sich um einen der Lebercirrhose ähnlichen interstitiellen Prozeß handelt.

11. Guttman (veröffentlicht von Lewin, Charité Annalen 1885, S. 630). 20 jähriger Mann. Beide Nebennieren bis auf Spuren der Rinde untergegangen. Mikroskopisch?

12. Senator (ibid. S. 649). 53 jährige Frau. Nebennieren stark atrophisch, von der Rindensubstanz nur zwei klaffende Blätter vorhanden. Mikroskopisch?

13. Monti (Archiv für Kinderheilkunde Bd. 4, S. 319). 10 jähriger Knabe. Rechte Nebenniere fehlt, linke sehr klein, besteht nur aus gefäßreichem Bindegewebe. Mikroskopisch: verdickte Kapsel, Spuren von Rinden-substanz, fast vollständiges Fehlen des Marks. Fehlen einer Pigmentschicht. Arterien eng, von gewucherten Epithelien erfüllt. Plexus und Ganglien normal.

14. Roloff (Zieglers Beiträge Bd. IX, S. 329). 21 jähriger Mann. Starke Atrophie der Nebennieren. Mikroskopisch: vollständiger Fettmangel der Rindenzellen, nur Reste der Zona glomerulosa und fasciculata erhalten. Pigmentschicht fehlt, dagegen findet sich unregelmäßig Pigment in anderen Teilen des Organs. Im perikapsulären Gewebe finden sich kleine Rundzellenherde, links greift die kleinzellige Infiltration von der Kapsel aus zwischen die Parenchymzellen hinein. Trotzdem glaubt R., daß nicht eine interstitielle Entzündung vorliege, sondern eine einfache Atrophie. Die geringe Bindegewebbildung sei nur eine vacat Wucherung. Ganglion semilunare normal.

15. Ewald (Dermatol. Zeitschrift I, S. 279). 29 jährige Frau. Hochgradige Atrophie der Nebennieren. Ganglion coeliac. degeneriert.

16. Hansemann (Berl. klinische Wochenschr. 1896, S. 296). 30 jähr. Mann. Nebennieren atrophisch, mit der Umgebung verwachsen. Rinde fehlt absolut; die ganze Masse besteht aus retikulärem Bindegewebe, in dem große Zellen mit Pigment liegen, ähnlich den großen Zwischenzellen der Hoden. An wenigen Stellen kleinzelliges Infiltrat, nirgends ist neugebildetes Bindegewebe in erheblichem Maße vorhanden. Zweifellos liegen Erscheinungen eines geringen entzündlichen Prozesses vor, der vorwiegende Eindruck ist der einer Aplasie der Rindensubstanz, die aber nicht als kongenital aufzufassen ist. Plexus solaris und Verbindungsäste nicht wesentlich verändert.

17. Bramwell (British med. Journal 1897. Januar). 36 jähriger Mann. Nebennieren hochgradig atrophisch, fibrös.

18. Bramwell (ibid.). 37 jähriger Mann. An Stelle der Nebennieren findet sich nur Fett und Bindegewebe.

19. Nixon M. Weeney (ibid.). Nebenniere zeigt nur noch fibröse Massen und Fettgewebe. Mikroskopisch zeigen sich spärliche Reste der Rinde. Es wird eine einfache Atrophie angenommen.

20. Kaufmann (Lehrb. der spez. pathol. Anatomie, II. Aufl. S. 672).  
24 jähriges Mädchen. Hochgradig einfache Atrophie der Nebennieren.

21. Orth (Baucke: Ein Beitrag zur Pathologie der Nebennieren. Dissert. Göttingen 1899). 39 jähriger Mann. Beide Nebennieren atrophisch. Mikroskopisch: fast vollständiges Fehlen der Rinde. Zahlreiche Haufen kleiner Rundzellen in Mark und Rinde. Induration fehlt. Splanchnici normal, Ganglion coeliacum stark pigmentiert, enthält ein knötchenförmiges Gebilde mit centraler Riesenzelle (Tuberkel). Orth schließt die Entstehung der Atrophie durch Entzündung aus und hält sie für trophische Störung, bedingt durch die Erkrankung des Ganglion.

22. Foa (Verhandl. d. Deutschen Pathol. Gesellschaft in Aachen 1900, S. 31). 50 jähriger Mann mit den Erscheinungen von Syphilis und Lebercirrhose. Hochgradige Atrophie der Nebennieren, die große Haufen Pigment in den Zellen der Zona glomerulosa enthalten.

23. Foa (ibid. S. 32). 42 jähriger Mann mit Diabetes, interstitieller Hepatitis und Karzinom. Nebennieren um die Hälfte verkleinert. Zona glomerulosa stark pigmentiert, fasciculata fast ganz nekrotisch.

24. Backhaus (Münchener med. Wochenschr. 1902, S. 483). Hochgradige einfache Atrophie der Nebennieren. Genauere Angaben fehlen.

Unter den mitgeteilten Fällen sind alle Altersstufen vom 10. bis zum 50. Lebensjahr und beide Geschlechter vertreten. Alle führten unter den Erscheinungen der Addisonschen Krankheit zum Tode. Von Komplikationen sind mehrfach Lungen- spitzerveränderungen, zweimal Syphilis angegeben. Soweit genauere anatomische Angaben vorliegen, ist fast immer eine einfache Atrophie des Organs konstatiert worden und nur zweimal ist die Schrumpfung als Resultat einer chronischen interstitiellen Entzündung angesehen worden. Bald ist vorwiegend die Rindenschicht, bald die Marksubstanz von dem Schwund betroffen gewesen; ein paar Mal war das ganze Organ zerstört und nur noch Fett und Bindegewebe an seiner Stelle zu finden. In 9 Fällen, in welchen das Ganglion coeliacum einer genaueren Untersuchung unterzogen wurde, erwies sich dasselbe fünfmal intakt, zweimal war es induriert und einmal beherbergte es einen Tuberkel. In diesem Falle wurde die Nebennierenatrophie als eine trophische Störung aufgefaßt, die sich an die tuberkulöse Erkrankung des sympathischen Ganglion angeschlossen hatte.

Es ergibt sich aus dieser Zusammenstellung, daß die Ätiologie der doppelseitigen Nebennierenschrumpfung keine einheit-

liche war, daß meist eine idiopathische Atrophie, selten eine auf entzündlicher Basis oder durch trophische Störungen bedingte Schrumpfung angenommen wurde.

Unsere beiden Fälle gehören zweifellos in die Rubrik der durch entzündliche Vorgänge herbeigeführten Atrophien. Im zweiten Falle war das schon durch die äußere Besichtigung zu konstatieren. Das ganze Organ war deformiert, von schwieligem Gewebe durchsetzt, das auch auf das benachbarte Bindegewebe übergriff und zu einer festen Verwachsung geführt hatte. Noch deutlicher ließ die mikroskopische Untersuchung den entzündlichen Prozeß erkennen. Teils herdweise, teils diffus war das Organ von einem Granulationsgewebe durchsetzt, das nirgends Neigung zu regressiver Metamorphose, wohl aber zu Narbenbildung zeigte, welches die Rinde völlig, die Marksubstanz bis auf kleine Überreste zerstört hatte.

Im ersten Falle konnte man bei makroskopischer Betrachtung zunächst im Zweifel sein, ob es sich nicht um eine einfache Atrophie handelte. Das Organ war weicher, äußerst dünn, mit der Umgebung nirgends verwachsen, hatte seine scharfen Ränder bewahrt, kurzum, nichts ließ zunächst einen entzündlichen Prozeß voraussetzen. Und doch ließ auch hier die mikroskopische Untersuchung keinen Zweifel darüber, daß ein solcher bestanden hatte und noch bestand. Die Rinde war völlig zerstört und in Narbengewebe verwandelt, das nur spärliche Rundzelleninfiltrate zeigte, die Marksubstanz indes, die noch in manchen Strecken gut erhalten war, zeigte kleinere und größere circumscripte und diffuse Rundzellenanhäufungen, die stellenweise so dicht waren, daß sie die Parenchymzellen völlig verdeckten. In diesem Falle fand ich auch in großer Zahl Haufen größer, wie gebläht erscheinender Zellen mit kleinem Kern, die sehr an die von Hansemann in seinem Falle beschriebenen, den Hodenzwischenzellen gleichenden Gebilde erinnerten. Dieselben Zellen fanden sich, wenn auch in geringerer Zahl, in meinem zweiten Falle. Meiner Ansicht nach dürfte es sich hier um eigenartige Degenerationsformen von Ganglienzellen handeln, die ich gelegentlich auch bei anderen schweren Nebennieren-erkrankungen gesehen habe.

Vergleiche ich meine beiden Fälle mit den bisher mitge-

teilten, so scheint mir der erste am meisten den von Hansemann und von Roloff beschriebenen zu ähneln, nur mit dem Unterschiede, daß die kleinzellige Infiltration in meinem Falle stärker vorhanden war. Roloff wie Hansemann wollen freilich für ihre Fälle nur eine einfache primäre Atrophie annehmen, obwohl Hansemann „zweifellos Erscheinungen eines geringen entzündlichen Prozesses fand“ und die Nebennieren mit dem umgebenden Gewebe verwachsen waren, und Roloff die kleinzellige Infiltration im perikapsulären Gewebe und von der Kapsel zwischen die Parenchymzellen hineindringen sah. Bei Vergleichung jener Fälle mit meiner ersten Beobachtung liegt die Vermutung nahe, daß auch jene beiden Fälle vielleicht Atrophien entzündlichen Ursprungs waren.

Mein zweiter Fall ähnelt am meisten den von Hadden und von Monti mitgeteilten Beobachtungen, in welchen ebenfalls eine chronisch-interstitielle Entzündung mit Schwielenbildung angenommen wurde. Interessant war es mir auch bei Monti Angaben über auffallende endarteriitische Prozesse in den Nebennieren des 10 jährigen Knaben zu finden.

Ist es nun für unsere beiden Fälle demnach sichergestellt, daß nicht etwa angeborene Aplasie oder eine trophische Atrophie — die in Frage kommenden Sympathicusbahnen waren intakt — oder ein einfacher primärer Schwund des Organs vorlag, können wir weiterhin auf Grund des Fehlens größerer Pigmentablagerungen eine durch ausgedehnte Blutung bedingte Verödung des Parenchyms ausschließen, so erhebt sich die Frage nach der Ursache des in Atrophie ausgehenden entzündlichen Prozesses. Drei Möglichkeiten kommen da in Betracht: die einfache Entzündung, die Tuberkulose und die Syphilis.

In erster Linie war natürlich an Tuberkulose zu denken. Daß ich in beiden Fällen aufs sorgfältigste in allen Abschnitten des Organs nach Tuberkeln und Tuberkelbazillen forschte, brauche ich wohl kaum hervorzuheben. Das Resultat war ein absolut negatives. Aber auch in anderer Hinsicht wichen die histologischen Bilder von denen ab, die ich bisher bei tuberkulöser Atrophie des Organs gesehen hatte. Ich habe in derartigen Fällen innerhalb des in der Regel kernarmen Bindegewebes niemals kleinste mehr oder minder umschriebene Herde gut

erhaltenen Nebennierengewebes vermißt, die ich in Hinblick auf das Aussehen der Zellen als kompensatorische Bildungen auffasse. Von diesen knotigen Hyperplasien war in meinen Fällen von primärer Nebennierenschrumpfung nichts zu finden. Vielleicht deutet das darauf hin, daß, im Gegensatz zu der von einem oder mehreren Punkten allmählich über das Organ sich ausbreitenden Tuberkulose, hier von vornherein ein diffuser Prozeß vorgelegen hat. Tuberkulose kann demnach als Ursache der Atrophie ausgeschlossen werden.

Weiterhin ist die Möglichkeit zu erörtern, daß eine syphilitische Erkrankung der Nebennieren zur Schrumpfung geführt hatte. Wir wissen ja, daß die Syphilis der Nebenniere kein ganz seltenes Vorkommnis ist, und ich habe selbst mehrfach bei Neugeborenen neben Gummibildungen diffuse interstitielle Prozesse gesehen, die zweifellos bei längerer Krankheitsdauer zu einer Vernichtung des Organs geführt hätten. In einem dieser Fälle, den Werner<sup>1)</sup> in unserem Vereine demonstrierte, war die interstitielle Infiltration so dicht, daß nirgends mehr Nebennierengewebe mit Deutlichkeit erkennbar war. Überall fanden sich Züge und Haufen von Rund- und Spindelzellen neben kleinen, intensiv sich färbenden mehrkernigen Zellen und nur an wenigen Stellen waren nekrotische Herde zu sehen. Im Gegensatz zu der Häufigkeit der Mitteilungen über Nebennierensyphilis bei Neugeborenen sind die Beobachtungen über gleiche Vorgänge bei Erwachsenen recht spärlich. Chvostek<sup>2)</sup> sah bei einem 46 jährigen Manne neben Lebersyphilis eine narbige, knorpelartige Beschaffenheit der amyloidarteten Nebennieren. Turner<sup>3)</sup> fand bei einem 34 jährigen syphilitischen Individuum die Nebenniere vergrößert, von Bindegewebszügen und dickwandigen Gefäßen durchsetzt. Schwyzer<sup>4)</sup> berichtet über 3 Fälle von Morbus Addison bei inveterierter Syphilis, in welchen die Nebennieren sklerosiert waren, und endlich finden sich noch Angaben über Narben der Nebennieren syphilitischer Individuen bei Merkel<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> Münchener med. Wochenschr. 1901, S. 406.

<sup>2)</sup> Wiener med. Wochenschr. 1877. No. 33.

<sup>3)</sup> Transact. of the Pathol. Soc. London Bd. 35, S. 393.

<sup>4)</sup> New York. med. Wochenschr. 1898. Bd. 10, S. 1.

<sup>5)</sup> Ziemßens Handbuch VIII. 2. S. 342. II. Aufl.

und Evart<sup>1)</sup>). Eine Mitteilung über die Addison-Erkrankung eines 21 jährigen Mannes, dessen Nebennieren Gummiknoten beherbergten und mikroskopisch nur Granulationsgewebe, keine Tuberkeln erkennen ließen, findet sich in der ersten Auflage von Birch-Hirschfelds Lehrbuch<sup>2)</sup>). In den späteren Auflagen ist der Fall nicht mehr erwähnt und ich vermute daher, daß der Autor später die Richtigkeit der Diagnose in Frage gezogen hat.

Sind nun auch diese Mitteilungen im Ganzen recht spärlich, so spricht doch die in den Lehrbüchern regelmäßig wiederkehrende Bemerkung, daß das syphilitische Granulationsgewebe in der Nebenniere in fibröses übergehe, dafür, daß Induration und Schrumpfung auf syphilitischer Basis öfter gesehen worden ist, als die Literaturangaben vermuten lassen. Aus den angeführten Beobachtungen geht jedenfalls hervor, daß, gleich wie Pankreas, Leber und Hoden, auch die Nebenniere an einer diffusen interstitiellen syphilitischen Entzündung mit nachfolgender Induration erkranken kann.

Nun ist freilich ein Zusammenhang zwischen Nebennierenatrophie und Syphilis aus meiner Zusammenstellung der publizierten 24 Fälle keineswegs ersichtlich. Nur zweimal ist Syphilis bei der Autopsie konstatiert worden (Barlow, Foa), indes ist in diesen Fällen von chronisch-entzündlichen Veränderungen nichts gesagt. Umgekehrt wird in den beiden Mitteilungen, die über eine interstitielle Entzündung berichten (Hadden, Monti), Syphilis nicht erwähnt. Auch in meinen beiden Beobachtungen ist weder in der Anamnese eine Syphilisinfektion angegeben worden, noch ließ die Autopsie irgend welche auf Syphilis deutende Veränderungen in anderen Organen nachweisen. Trotzdem erwecken manche Befunde bei der mikroskopischen Untersuchung den Verdacht, daß doch vielleicht ein syphilitischer Prozeß vorgelegen hat.

Ich erinnere zunächst an die besonders im ersten Falle Falle hervortretende Anordnung des Granulationsgewebes in circumscripthen Herden, die sich vielfach an die nächste Umgebung von Gefäßen halten und diese gelegentlich durchwachsen.

<sup>1)</sup> Transact. of the Pathol. Soc. London 31.

<sup>2)</sup> S. 582.

Ich erinnere an die große Neigung des Gewebes zur Narbenbildung, an die produktive Endophlebitis, an die Obliteration der Venen mit allmählicher Zerstörung der Elastica, an die auffallende, unregelmäßig verteilte Endarteritis mit hochgradiger Einengung der Arterien, an die Wucherungs- und Degenerationsvorgänge in der Media mancher Gefäße. Und diese Gefäßläsionen betreffen Individuen von 27 und 41 Jahren, bei denen sonst keinerlei Erscheinungen von Arteriosklerose oder andere Störungen im Circulationssystem vorlagen. Wenn ich auch zugebe, daß keinem der angeführten Befunde eine entscheidende Bedeutung für die Diagnose beizumessen ist, so scheint es mir doch auf Grund des histologischen Befundes gerechtfertigt, an die Möglichkeit einer syphilitischen Erkrankung zu denken. Lehnt man dies ab, so bleibt nur die Annahme übrig, daß die Schrumpfung das Resultat einer einfachen diffusen interstitiellen Entzündung war.

Über primäre chronisch-entzündliche Prozesse der Nebennieren ist nun äußerst wenig bekannt, und die wenigen hierher gehörigen Fälle sind auch nicht ganz einwandsfrei, sodaß Orth<sup>1)</sup> den Satz ausspricht: „Bei aller Anerkennung der Möglichkeit des Vorkommens einer solchen chronischen Entzündung bin ich doch wie viele andere Pathologen der Meinung, daß es sich in allen diesen Fällen um Tuberkulose handelte.“ Eine Ausnahme macht nur der eigenartige, von Marchand<sup>2)</sup> mitgeteilte Fall, in welchem bei einem Phthisiker, ohne daß Erscheinungen einer Addison-Erkrankung vorlagen, neben chronischer Entzündung des Sympathicus, des Plexus solaris und Ganglion semilunare eine doppelseitige Induration und Vergrößerung der Nebennieren angetroffen wurde. Marchand selbst läßt freilich die Frage offen, ob entzündliche Erkrankung oder Lymphosarkombildung vorlag.

Ich habe selbst seit vielen Jahren regelmäßig die Nebennieren bei unseren Sektionen sorgfältig untersucht und alle pathologischen Fälle mikroskopisch untersucht; in keinem Falle habe ich eine einfache chronische Entzündung der Nebennieren gesehen. Wohl trifft man recht häufig unter verschiedenen Bedingungen, speziell bei Infektionskrankheiten aller Art kleine herdförmige, zellige Infiltrate neben kleinen Hämorrhagien und Parenchymnekrosen, indes habe ich nie die Infiltration über

<sup>1)</sup> Lehrb. d. path. Anat. Bd. II, S. 8.

<sup>2)</sup> Dieses Archiv Bd. 81. S. 417.

das Organ diffus sich ausbreiten oder mit indurativen Prozessen einhergehen sehen. Nach Ablauf der Infektionskrankheit ist nichts mehr von den Infiltraten zu finden. Eine Verdickung der Kapsel und Vermehrung des Bindegewebes innerhalb der Rindenschicht habe ich nur dann angetroffen, wenn chronisch-entzündliche Prozesse in der Umgebung der Nebennieren — von der Leberunterfläche, von den Nieren, von der Wirbelsäule u.s.w. ausgehend — sich abspielten. In diesen Fällen waren die entzündlichen Veränderungen aber stets auf die äußersten Schichten des Organs beschränkt und gingen nie in die Tiefe. Ich möchte daher auf Grund fremder und eigener Erfahrung eine einfache chronische interstitielle Entzündung der Nebenniere für etwas extrem seltenes halten.

Es bleibt somit auf Grund der bisherigen Darlegungen nichts übrig als meine Fälle von doppelseitiger Nebennieren-schrumpfung entweder als das Resultat einer diffusen syphilitischen Erkrankung, oder einer einfachen chronischen interstitiellen Entzündung aufzufassen. Gegen Syphilis spricht das Fehlen anderer syphilitischer Veränderungen bei den Autopsien und einer positiven Angabe in der Anamnese, für Syphilis manches im histologischen Bilde; gegen eine einfache chronische interstitielle Entzündung der Umstand, daß ein derartiger Prozeß bisher mit Sicherheit noch nicht konstatiert worden ist. Eine sichere Entscheidung ist nicht zu geben. Jedenfalls fordern meine Beobachtungen auf, in allen Fällen von doppelseitiger Nebennierenatrophie sorgfältig nach syphilitischen Veränderungen zu forschen, um eine Antwort für die wichtige Frage zu erhalten, ob auch die Syphilis in der Ätiologie des Morbus Addison eine Rolle spielt.

Auf Grund der vorliegenden Veröffentlichungen und der von mir untersuchten Fälle kann geschlossen werden, daß die bei Morbus Addison angetroffenen doppelseitigen Nebennieren-schrumpfungen entweder als idiopathische, ihrer Entstehung noch nicht aufgeklärte Atrophien aufzufassen sind, oder das Resultat eines chronischen entzündlichen Prozesses darstellen. Ob Syphilis in der Ätiologie dieser Entzündungen eine Rolle spielt, bleibt einstweilen unentschieden.