

(Aus dem Pathologischen Institut des Krankenhauses im Friedrichshain, Berlin
[Prosektor: Prof. Dr. L. Pick].)

Über die multiple sogenannte Blutdrüsensklerose.

Von

Dr. med. **Erich Lindemann.**

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. Juni 1922.)

Wohl im Mittelpunkt der augenblicklich sehr regen Erörterungen über innere Sekretion beim Menschen steht die Frage der „Wechselbeziehungen“ der endokrinen Drüsen (*Kyrle, Falta, Trautmann, Schönmann, Kohn, Ascher, Biedl, Steinach, Leschke*). Ohne Zweifel bedarf es der ungestörten harmonischen Wirkung dieser Organe, wenn der ganze Organismus in seiner konstitutionellen, biologischen und insbesondere biochemischen Einheit unangetastet bleiben soll, ja das Leben des Individuums und — darüber hinaus — die Erhaltung der Art hängt von der ausgeglichenen Harmonie der endokrinen Sekretion ab.

Für den Pathologen fragt es sich nun, wie diese „pluriglanduläre Formel“ (*Bauer*) für die Konstitution zustande kommt. Vielfach sind Erkrankungen *einer* endokrinen Drüse mit sekundärer, weitgehender Beteiligung aller oder mehrerer Drüsen beobachtet worden. *Eppinger, Falta* und *Rudinger, Aschner* u. a. haben deshalb versucht, eine gewisse Gesetzmäßigkeit in diesen Beziehungen zu finden. Solche Bemühungen konnten indes zu keinem befriedigenden Resultat führen, weil die „Wechselbeziehungen“ unter den endokrinen Drüsen eben nicht ohne weiteres vergleichbar sind denen anderer Organe, wie Gehirn und Nerven, Herz und Lunge usw. Gibt es doch z. B. schwerste anatomische Veränderungen der Nebennieren (*Oberndorfer, Fahr* u. a.), der Schilddrüse (*Rössle* u. a.) *ohne* jede auch nur mikroskopische Alteration einer der anderen endokrinen Drüsen, und umgekehrt! Immerhin zeigt sich eine gewisse Wechselwirkung derart, daß eine greifbare Erkrankung einer endokrinen Drüse auch funktionelle und zuweilen gleichzeitige anatomische Veränderungen anderer endokriner Drüsen mit einer, wenn auch nur schwankenden Regelmäßigkeit auslöst.

Einen besonderen Gedankengang in der Auffassung der gegenseitigen Beziehungen der endokrinen Drüsen haben die französischen Autoren hineingebracht, vor allem *Gley*. Er hat sich wohl als erster mit aller

Schärfe gegen den Begriff der regelmäßigen und allgemeinen endokrinen „Korrelation“ gewandt, und nach dem Stande unserer heutigen Kenntnisse müssen wir ihm damit recht geben. Wir wissen, daß wir nicht von endokrinen Drüsen, sondern von nebeneinander bestehenden *Drüsensystemen* sprechen müssen, daß also nur bestimmt gruppierte Drüsen in direkter Beziehung eben innerhalb dieser Einzelsysteme zueinander stehen, und auch diese nicht in „Wechselbeziehung“, d. h. in gegenseitig gleichsinnigem Verhältnis zueinander. *Gley* und *Quinquaud* u. a. haben deshalb die Begriffe der „humoralen funktionellen Korrelation“, d. h. einer tatsächlichen gegenseitigen Abhängigkeit zwischen zwei endokrinen Drüsen, und der „humoralen Interrelation“, d. h. einer evtl. über den intermediären Stoffwechsel oder das Nervensystem geleiteten einseitigen und einsinnigen Einstellung zweier Drüsen, eingeführt. Damit nimmt die ganze Frage nach den Beziehungen unter den endokrinen Drüsen eine völlig andere Richtung als bei den deutschen Autoren, die meist Vertreter der direkten Korrelation sind oder doch waren (*Kyrle*, *Koslowsky*, *Leupold*, *Aschner*, *Münzer*, *Peiper* u. a.).

Auf Verschiedenheiten der Valenz der endokrinen Drüsen weist ja auch das Experiment hin. So ist ein Leben ohne Schilddrüse, Thymus, Milz, Hoden, Ovarium möglich, jedoch nicht ohne Pankreas, Hypophyse u. a. *Kraus* versucht, allen diesen Tatsachen durch eine Einteilung der innersekretorischen Drüsen in ektropistische (Keimdrüsen, Hypophyse, Zirbeldrüse, Schilddrüse, Thymus) und entropistische (Pankreas, Keimdrüsen, Milz, Nebennieren, Epithelkörperchen) Rechnung zu tragen. Unter der ektropistischen Gruppe faßt er die Drüsen mit vornehmlich morphogenetischen Beeinflussungen, unter der entropistischen Gruppe die Vermittler der chemischen Beziehungen zwischen den Organen zusammen¹⁾.

Diese Teilung des ganzen endokrinen Systems gleichsam in eine formative und eine nutritive oder funktionelle Gruppe könnten eine Stütze durch die Untersuchungen *M. Fränkels* über den Einfluß gewisser endokriner Organe auf das Geschwulstwachstum erhalten, falls sie sich des weiteren bestätigen. Auch stimmen hiermit die Ergebnisse *Boenheims* gut überein. Freilich sind nun aber wieder z. B. die entropistischen Drüsen in diesem ihren System keineswegs gleichwertig. Dafür sprechen ja z. B. die ganz und gar nicht einheitlichen Veränderungen durch das Klimakterium, die *gegen die Annahme* einer zwingenden direkten, wenigstens prinzipiell gleichartigen Beeinflussung aller endokrinen Drüsen von jeder solchen Drüse gedeutet werden müssen, d. h. *gegen die Korrelation im alten Sinne*.

¹⁾ Ich verweise in diesem Zusammenhang auf die Arbeiten von *Leschke* (Wien. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 1) und *Loewenthal* (Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 34).

Ferner gilt auch die genannte *Kraussche* Einteilung nicht unbedingt. Spielt doch z. B. die Funktion einer ektropistischen (Keimdrüse, Schilddrüse) Drüse zuweilen in das entropistische System hinüber (thyreo-suprarenaler Symptomenkomplex, *Rössle*).

Überdies ist in verschiedenen Altersstufen, wie *Kraus* und *Priesel* mit Recht betont haben, die funktionelle Wirkung bei ein und derselben Drüse verschieden. Die Unterschiede zwischen wachsender und erwachsener Drüse werden häufig genug in der Diskussion über endokrine Drüsensfunktionen übersehen. Andererseits aber mehrten sich doch wieder die Fälle, nach denen man innerhalb der großen Systeme gewisse dominierende Drüsen — Hypophyse, Schilddrüse — annehmen muß, dominierend nicht über einzelne Drüsen (denn nach dem oben Ausgeführten gibt es nur endokrine *System*erkrankungen), sondern durch ihre besonders wichtige Rolle innerhalb des ihnen zugehörigen Einzelsystems. Es ist demnach ohne weiteres klar, daß der Begriff der „polyglandulären Insuffizienz“, wie ihm zuerst *Claude* und *Gougerot* aufgestellt haben, nicht eine Erkrankung des *gesamten endokrinen Systems* schlechthin bedeutet, vielmehr gibt es nach *Claude-Gougerot*, je nach dem besonderen System, in das die primär erkrankte Drüse eingeschaltet ist, mehrere Arten der polyglandulären Insuffizienz, weil eben jede Störung einer endokrinen Drüse eine Revolution ihres ganzen Systems zur Folge haben kann. Und so kann man die Auffassung auch des Myxödems, des Basedow und des Diabetes als eine Art der polyglandulären Insuffizienz (*Claude-Gouderot*, *Gley*, *Falta*, *Dresel* u. a.) verstehen.

Demnach sind bei den bisher bekanntgegebenen Fällen klinischer polyglandulärer Insuffizienz die gestörten Systeme auch ganz ähnliche, variieren allerdings dabei, je nach dem Grad der anatomischen Veränderung, d. h. die Funktionsstörung zeigt sich zugleich abhängig:

1. von der Grundkrankheit (*Lues*, Tuberkulose, Arteriosklerose, Trauma),

2. vom Alter des Patienten,

3. von der Anzahl der betroffenen Drüsen des Systems und der zeitlichen Reihenfolge ihrer Erkrankung.

Das Pathologisch-Anatomische betone ich dabei mit gutem Grund. Man muß *Rössle* durchaus beipflichten, wenn er auf die Gefahr hinweist, daß polyglanduläre „Erkrankungen“ der Blutdrüsen allzuoft angenommen werden könnten, weil bei einer tiefgreifenden Funktionsstörung einer Drüse auch Symptome von Störungen anderer innersekretorischer Drüsen festgestellt werden können. *Das allein genügt nicht.* Vielmehr ist als Grundlage für die Anerkennung einer polyglandulären *Erkrankung* (nicht einer bloßen polyglandulären Funktionsstörung) der *anatomische Beweis*, d. h. die Häufung von anatomischen Läsionen zu fordern. Wenn man an der *Kraus*schen Einteilung oder überhaupt der

Annahme von getrennten Systemen festhält, kann man — theoretisch gedacht — eine multiple anatomische Läsion endokriner Drüsen finden sowohl innerhalb ein und desselben Systems, wie auch zugleich in mehreren Systemen, und zwar bezüglich der Zahl und Stärke der anatomischen Veränderung in verschiedenster Kombination. Ist innerhalb des Systems in die Erkrankung der einzelnen Systemglieder die dominierende Drüse einbezogen, so tritt natürlich sofort die Frage auf, inwieweit die anatomische Veränderung der letzteren die anatomische Beteiligung der anderen Drüsen ausgelöst hat, d. h., sie in ihre eigene Erkrankung „dominierend“ hineingezogen hat. Da die schwere anatomische Schädigung einer *dominierenden Drüse*, z. B. der Hypophyse, als solche anscheinend mehr oder minder weitgehende anatomische Änderungen in den übrigen Drüsen des Systems zu schaffen vermag, so wird es freilich in solchen Fällen außerordentlich schwer sein, mit Sicherheit zu sagen, ob sie sämtlich durch die gleiche Noxe erkrankt oder aber, wenigstens zum Teil, sekundär von der dominierenden Drüse in ihrem anatomischen Verhalten beeinflußt sind.

Andrerseits kann selbstverständlich eine gleichzeitige Erkrankung von Drüsen getrennter Systeme nur so verstanden werden, daß hier ein und dieselbe Noxe an verschiedenen Punkten angegriffen hat.

Die Wirkung der dominierenden Drüsen könnte dabei ganz allgemein auf indirektem, nervösem Wege oder über den Stoffwechsel geschehen.

Rösle möchte, wenn der anatomische Beweis für die Erkrankung einer Vielheit der Drüsen erbracht ist, bei dieser polyglandulären Erkrankung zunächst außer acht lassen, ob sich eine Gesetzmäßigkeit in der vorgefundenen miteinander kombinierten Lokalerkrankung aufstellen läßt, und er erkennt an, daß dies bei unseren heutigen Kenntnissen eine unmöglich zu entscheidende Frage ist, welches die primär und welches die sekundär erkrankten Drüsen sind. In manchen Fällen ist die Erkrankung der endokrinen Einzelorgane zufällig miteinander kombiniert, in anderen die „polyglanduläre Erkrankung“ eine uniglanduläre mit sekundären anatomischen Veränderungen anderer „verketteter“ Drüsen.

Und doch gibt es, wenigstens für einen gewissen Teil dieser Fälle, ein Moment, das es uns ermöglicht, den Begriff der polyglandulären Erkrankung mit sicherer Definition zu umgrenzen. Das ist die Gleichartigkeit der pathologisch-anatomischen Veränderungen in allen befallenen Drüsen, eine Gleichartigkeit der anatomischen Bilder, wie sie rein theoretisch bestehen könnte etwa bei einer in allen betroffenen Drüsen gleichmäßigen Geschwulstmetastasierung oder in einer Hypertrophie oder Atrophie ihres Parenchyms. Hier wäre dann eben wegen der Gleichmäßigkeit und Gleichartigkeit ihrer Veränderungen an allen Stellen

jede bloß sekundäre oder bloß funktionelle synergische oder kompensatorische Wechselwirkung auszuschalten.

Von diesen Möglichkeiten kennen wir auch tatsächlich eine und zwar die eines allgemeinen Schwundes des Parenchyms multipler endokriner Drüsen in der von *Claude-Gougerot* und *Falta* umschriebenen Form der „*multiplen Blutdrüsensklerose*“.

In letzter Zeit haben *Landsteiner-Edelmann* an der Hand der meist französischen Literatur eine Übersicht über die anatomische Beteiligung der endokrinen Drüsen bei solcher Blutdrüsenerkrankung gegeben.

In den dort zitierten Fällen fand sich stets eine deutliche Verkleinerung der Schilddrüse, die sich schon bei Lebzeiten der Patientin als Ausfall bemerkbar gemacht hatte. 7 mal konnte eine Beteiligung der Hypophyse, 6 mal eine solche der Nebennieren und des Hodens, dagegen eine Teilnahme von Pankreas (4 mal); Leber (5 mal), Ovarien (2 mal), Zirbel (1 mal), Epithelkörper (1 mal) seltener nachgewiesen werden.

Dazu kommen aus der neueren Literatur ein Fall von *Osborn* mit Beteiligung von Nebenniere, Hypophyse, Schilddrüse und ein Fall *Eugen Fränkels* mit Beteiligung von Schilddrüse und Hoden.

Hierher gehören dagegen nicht die von *Krieger* und *Edelmann-Saxl* beschriebenen allgemeinen Inanitionsatrophien, denn bei diesen Fällen ist eine Massenkorelation sowohl unter den Blutdrüsen wie auch zwischen Blutdrüsen und übrigen Organismus, eben wegen des allgemeinen Schwundes nicht auszuschließen: „Responsivität“. *Edelmann* spricht wohl auch aus diesem Grunde von drei „Stadien“ der Inanitionsatrophie (Ödemkrankheit, Osteopathie und multipler Drüseninsuffizienz). Dabei steht zwar der Drüsenausfall als klinisches Symptom im letzten Stadium im Vordergrund, ohne aber — wie bei den übrigen Fällen der Literatur — eine elektive Erkrankung der Drüsen zu sein.

Somit findet — wie schon gesagt — die Einteilung des gesamten endokrinen Drüsensystems in Teilsysteme auch in dieser Zusammenstellung eine starke Stütze. Ob man allerdings in allen von *Landsteiner-Edelmann* angeführten Fällen von „multipler Blutdrüsensklerose“ sprechen darf, scheint mir nach der *Rössleschen* Forderung (vgl. oben) zum mindesten zweifelhaft.

Eine genaue Nachprüfung daraufhin ist bei den zum Teil unzureichend publizierten mikroskopischen Befunden nicht möglich. In *Landsteiner-Edelmanns* Fall war z. B. nur die Schilddrüse mit Sicherheit pathologisch-anatomisch verändert. Im übrigen fand sich neben einer eitrigen Peritonitis eine Atrophie der Oberarm- und Oberschenkelhaut und eine typische Bronchialdrüsentuberkulose und Leberzirrhose. Das ist alles. Die übrigen Blutdrüsen aber waren makroskopisch und mikroskopisch intakt. Dieser Fall gehört also ganz gewiß nicht in die Kategorie der klassischen multiplen Blutdrüsenerkrankung, da das anatomische

Substrat für eine multiglanduläre Schädigung offenkundig fehlt. Aber selbst wenn die pathologisch anatomischen Forderungen für die Umgrenzung der „multiplen Blutdrüsensklerose“ im Sinne einer tatsächlichen multiplen anatomischen Veränderung (*Rössle, Simmonds*) erfüllt wären, wäre die gleichartige *klinische* Diagnose nicht ohne weiteres gegeben, denn der Kliniker kann nicht aus den Ausfallsymptomen einer Blutdrüse auf eine stets greifbare anatomische Veränderung schließen. Und so läßt sich natürlich auch nicht für das Bild der klinischen „insufficiency pluriglandulaire“ das anatomische der „multiplen Blutdrüsensklerose“ setzen. Vielmehr soll man für das klinische Syndrom sehr wohl die Bezeichnung „pluriglanduläre Insuffizienz“ beibehalten, andererseits aber muß man das anatomische Bild in jedem Falle durch einen möglichst präzisen anderen Namen ausdrücken. Ein solcher aber ist die Bezeichnung „multiple Blutdrüsensklerose“ nicht, oder zumindest nicht für alle Fälle, in denen nicht unzweifelhaft eine „Sklerose“ vorliegt, selbst wenn klinisch der Typ der multiplen Blutdrüsenstörung beobachtet war.

Schon als in den ersten einschlägigen Arbeiten von „*Schilddrüsen-sklerose*“ und „*Nebennierensklerose*“ die Rede war (*Claude-Gougerot, Maresch, Falla* u. a.), ist der Begriff der Sklerose und ihr Zustandekommen viel diskutiert worden (*Marchand, Stoerk, Kretz* u. a.) *Virchow* nannte ein Gewebe dann sklerosiert, wenn „seine Grundsubstanz dichter und homogener geworden ist“ (*Cellulopath. S. 452, 4. Aufl.*), wobei *Virchow* unter Grundsubstanz das intercelluläre Gewebe versteht. Dieser Verdichtung und Homogenisierung des Bindegewebes begegnen wir bei der häufigen Vermehrung der bindegewebigen Stützsubstanz der Organe, und es hat demnach als anatomischer Ausdruck für einen sklerosierenden Prozeß im klassischen Sinne die quantitative und qualitative Veränderung nur der bei der Entwicklung des Organs mitwachsenden, zum normalen Organ gehörigen Stützsubstanz, d. h. also eben des Bindegewebes zu gelten. Über die Ätiologie der bindegewebigen Vermehrung und Verhärtung hat sich *Virchow* an der genannten Stelle näher nicht geäußert. Sofern *σκληρός* derb oder hart bedeutet, hat diese auch füglich bei der Definition des Begriffes außer Betracht zu bleiben. Tatsächlich gibt es entzündliche und nicht entzündliche Sklerosen. Die an sich sinnwidrige Übertragung des Begriffes der cirrhotischen Veränderung von der Benennung der Lebercirrhose auf die bindegewebige Verhärtung anderer Organe (Niere, Lunge) hat des weiteren zu einer Vermengung der beiden Begriffe Cirrhose und Sklerose geführt. Das bleibt bei der Aufstellung des Begriffes der „Blutdrüsensklerose“ zu bedenken. Einmal besteht keinerlei notwendige Deckung zwischen der multiplen Blutdrüseninsuffizienz im klinischen Sinne und der anatomischen multiplen Veränderung — es sei nur an die Fälle vielfacher inkre-

torisch-funktioneller Störungen erinnert bei allein nachweisbarer anatomischer Erkrankung der Hypophyse —, und ferner drückt auch bei multiplen anatomischen Veränderungen die bisher übliche Bezeichnung der multiplen „Blutdrüsensklerose“ keineswegs den anatomischen Befund in jedem Falle treffend aus. Denn es gibt Fälle multipler anatomischer Veränderungen, in denen keine Sklerose, sondern eine Atrophie das Bild beherrscht. Auch diese bewirkt als solche eine Konsistenzsteigerung. Ein derbes, in seiner Konsistenz vermehrtes Organ kann man also nicht ohne weiteres als „sklerosiert“ ansprechen, selbst wenn eine (entzündliche oder nicht entzündliche) Schädigung nachzuweisen ist. Betrifft eine chronisch einwirkende allgemeine Schädlichkeit die endokrinen Systeme, so können sicherlich sowohl Sklerose wie reine Atrophie die Folge sein, und klinisch werden sklerotische wie rein atrophische Veränderungen der Organe dieselben Ausfallserscheinungen hervorrufen. Ein und dieselbe Schädlichkeit kann dabei durch eine elektive Giftwirkung zugleich jede Drüse des Systems schädigen, und nur dann — wenn die gleichartige Veränderung der beteiligten Organe als Kennzeichen für ein und dieselbe Ursache anatomisch zu erweisen ist — soll und darf man von einer „multiplen Drüsenerkrankung“ sprechen.

Von dem Begriff der Sklerose als Verhärtung eines Organparenchyms durch Vermehrung, Verdichtung und Homogenisierung des (stützenden) Bindegewebes müssen wir also, wie gesagt, in aller Schärfe diejenigen Organveränderungen abtrennen, bei denen das Parenchym atrophiert, seine Elemente an Größe und wohl auch an Zahl durch einfachen z. B. senilen Schwund abnehmen, das Bindegewebe aber in irgendwie nennenswertem Maße sich nicht beteiligt. Wenn es in der Tat auch hier gewöhnlich fester und homogener wird, so erhalten dadurch zwar die atrophischen Organe einen gewissen Grad von Derbheit und festerer Konsistenz, sind aber in diesem sowohl wie auch hinsichtlich des Verhaltens des Bindegewebes von der eigentlichen Sklerose verschieden. Bei der Sklerose ist die absolute Vermehrung der Bindegewebsmasse des Organs unerlässlich, bei der einfachen Atrophie ist diese Vermehrung höchstens eine relative. Ferner ist die bei der reinen Atrophie der Organe sich einstellende übermäßige Verkleinerung und Gewichtsabnahme für eine Sklerose keineswegs Bedingung. Für die Sklerose besteht natürlich auch die schon angedeutete Frage ihrer Entstehung. Es interessiert, ob für die evtl. multiple Sklerose der Blutgefäßdrüsen die von *Duplax* ausführlich behandelte allgemeinere „fibröse Diathese“ in Frage kommt. Nach *Duplax* handelt es sich dabei um eine Bindegewebswucherung in fast allen drüsigen Organen, namentlich der Leber und der Niere. Mag nun für die kombinierte Erkrankung der Blutgefäßdrüsen eine solche primäre bindegewebige „zur Sklerose führende“ Erkrankung bestehen oder nicht, jedenfalls muß, wie betont, in Gegensatz zur Sklerose der Begriff der allgemein verbreiteten Atrophie dieser Or-

gane gestellt werden. Man kann danach sagen, daß unter den möglichen anatomischen Grundlagen der polyglandulären Insuffizienz eine wohl umschriebene Form in dem von *Falta* gezeichneten Bild der „multiplen Blutdrüsensklerose“ besteht, daß aber neben diese des weiteren eine anatomische Gruppe zu setzen ist, die sich zwar gleichfalls im anatomischen Bild eines kombinierten, durch die nämliche Schädlichkeit ausgelösten Schwundes einer Anzahl von Blutgefäßdrüsen darstellt, nur daß hier dieser Schwund nicht Folge einer ätiologisch wie auch immer gearteten „Sklerose“, sondern einer reinen, ohne Bindegewebswucherung auftretenden Atrophie ist. Dieser Umstand ist es auch, der zum Teil zu einer ganz extremen Verkleinerung der atrophierten Organe geführt hat.

Die den folgenden Ausführungen zugrunde liegenden Beobachtungen wurden im Pathologischen Institut des Krankenhauses im Friedrichshain-Berlin von Herrn Prof. Dr. *Ludwig Pick* erhoben, dem ich für die Anregung zu dieser Arbeit, Überlassung des Materials und Förderung meiner Untersuchungen vielen Dank schulde.

34-jährige Pat., die seit 1906 verheiratet ist und sich im ersten Jahre ihrer Ehe syphilitisch infizierte. 1907—08—09 machte sie je eine Schmierkur durch. Seit 1914 leidet sie an nächtlichen „Asthmaanfällen“, die aber nicht typisch beschrieben werden. Seit ca. 4 Monaten (Ende 1919) ist sie wegen Atemnot in Behandlung und wurde vor 6 Tagen wegen Verschlimmerung der Beschwerden der zweiten inneren Abteilung des Krankenhauses (dir. Arzt: Prof. Dr. *Magnus-Levy*) überwiesen. Herrn Prof. Dr. *Magnus-Levy* verdanke ich die folgenden klinischen Angaben. In der weiteren Vorgeschichte keine Aborte, keine Partus, Menses waren ursprünglich regelmäßig und normal, seit 1909 fehlen sie aber mit nur 2 maliger Unterbrechung. Zur Zeit des Fortbleibens der Menses verlor Pat. Scham- und Achselhaare, danach wurden die Augenbrauen, die früher braun waren, heller, ohne daß Pat. den Zeitpunkt der letzteren Veränderung angeben kann. Familienanamnese ohne Belang.

Aufnahmebefund (I. III. 1920): Kleine blasse Pat. mit fieberhaft geröteten Wangen. Keine Ödeme, Ekzeme, Exantheme.

Keine Haare in den Achseln, keine Schamhaare. Haut zart und rein. Temperatur 38,6°.

Pat. scheint etwas benommen. Augenbewegungen normal, rechte Pupille reagiert auf Licht schlecht, besser auf Konvergenz, kleiner als links. Linke Pupille eng, reagiert kaum auf Licht, auf Konvergenz besser, etwas verzogen.

Reflexe o. B.

Rachenschleimhaut etwas gerötet.

Herzgrenzen normal, Töne rein, Tätigkeit regelmäßig.

Lungen: Grenzen beiderseits in Höhe des 12. Brustwirbels, wenig verschieblich, heller Klopfeschall. Überall reichlich Giemen und Schnurren, verlängertes Exspirium. Rechts hinten unten einzelne Rasselgeräusche, Atmung beschleunigt.

Abdominalorgane o. B.

Geschlechtsorgane: Äußeres Genitale von infantilem Habitus, Labia majora sehr klein. Introitus vaginae weit, Schleimhaut glatt. Portio und Uterus nicht sicher fühlbar.

Urin: Sauer; Eiweiß, Zucker negativ. Im Sediment viele Leukocyten und Bakterien.

Stuhl o. B.

Auswurf: Reichlich, eitrig-schleimig. Keine Tuberkelbacillen. Keine Spiralen, keine *Charcot-Leydenschen* Krystalle.

Diagnose: Eitrige Bronchopneumonie beiderseits. Bronchitis.

Verlauf. 3. III.: Pat. hat remittierendes Fieber, besonders in den Abendstunden. Sie macht dann einen benommenen Eindruck, ist aber ruhig. Temperatur abends immer über 39°. Psychisches Verhalten: Pat. macht einen apathischen Eindruck, gibt nur schwer und anscheinend ungern auf Fragen über ihre Krankheit Auskunft, antwortet meist: „... das wisse sie nicht jemand.“ Eingehende Prüfung wegen passiven Widerstandes nicht möglich.

6. III.: In der Nacht zu heute Verschlechterung des Allgemeinbefindens, sehr schlechter kleiner Puls. Morgens plötzlicher Verfall und Exitus letalis.

Sektionsbefund (im Auszug) (Sektions-Nr. 452/20 vom 8. III. 1920): 1,51 m große weibliche Leiche, relativ große Beinlänge und kurzer Oberkörper. Guter Ernährungszustand. Allgemeine Totenstarre. Allgemeine Blässe, an allen abhängigen Partien viele zusammenfließende blaurote Totenflecke. Der Knochenbau ist mittelkräftig, dabei erscheinen die oberen Extremitäten im Gegensatz zu den unteren weniger kräftig entwickelt. Muskulatur im allgemeinen mittelmäßig. Die Fingernägel sind cyanotisch. Scham- und Achselhaare fehlen völlig. Auch Lanugohaare fehlen ganz, Augenbrauen ebenfalls. Haupthaar dunkelblond, ca. 35 cm lang. Brüste sind übermannsfaustgroß, derb, der Warzenhof glatt, die Mamillen nicht eingezogen. Parallel dem linken Leistenband, ca. 2 cm unterhalb davon, eine 9 cm lange, breite, strahlige Narbe, auf der Unterlage gut verschieblich. Über der Schienbeinkante, auf der Mitte des linken Unterschenkels, eine einmarkstückgroße Narbe, unverschieblich. Dicht unterhalb eine fünfmarkstückgroße dunkelbraunrote Verfärbung. Bauchdeckenfettschicht 2 cm dick. Leichte fibröse Adhäsionen beider Lungen. Herz: In beiden Kammern erweitert, Foramen ovale geschlossen. Aortenklappen wenig verdickt, etwas verwachsen. Mitrals stark verdickt, geschrumpft, Sehnenfäden stark verkürzt. Herzfleisch sehr schlaff, trübe. Aorta am Anfang 6 cm, mit mehreren gelben Buckeln und leichtester, streifenförmiger Gelbfleckung, gelbe Buckel im weiteren Verlauf verstreut, im Bauchteile an Zahl und Größe zunehmend. Linke Lunge: Im ganzen lufthaltig, stark gebläht, sehr blutreich. Mäßiges Ödem. Im Unterlappen zahlreiche kleine, häufig konfluierende, über die Oberfläche erhabene, gelblichweiße luftleere Herde. Bronchialschleimhaut dunkelrot, in den Bronchien Eiter. Rechte Lunge wie die linke. Tonsillen o. B. Oesophagus frei, Kehlkopf, Kehldeckel frei. Trachealschleimhaut gerötet, mit Schleim bedeckt. Bifurkationsdrüsen erbsengroß, schiefrig feucht. Milz: 14,5 : 8,5 : 4 cm, schlaff, ziemlich derb, Durchschnitt dunkelblaurot, abstreifbare Pulpa, Zeichnung nicht erkennbar. Kirschgroße Nebennilz. Linke Niere 12 : 4,5 : 3 cm, schlaff, aber derb, Oberfläche fein granuliert, mit einzelnen, größeren Narben. Auf dem Durchschnitt graurosa, mit schmaler Rinde, mäßig deutlicher Zeichnung, Becken leicht erweitert und injiziert. Rechte Niere 10 : 5,5 : 3 cm, sonst wie links, nur ist die Rindenzeichnung hier völlig verwaschen. Blase kontrahiert. Innenfläche stark trabekulär. Kleine Schleimhautblutungen. Leber: 26 : 16,5 : 6 cm, sehr schlaff, wenig derb, durch narbige Einziehungen leicht gelappt, besonders im rechten Lappen. Im übrigen glatte Oberfläche. Durchschnitt graubraunrot, mit erkennbarer Läppchenzeichnung.

Schädelhöhle: Schädeldach frei, Dura von normaler Spannung und Dicke, nicht verwachsen. In den Blutleitern flüssiges Blut und Gerinnsel. Basalgefäße zart, Hirnsubstanz von guter Konsistenz, mittlerem Blut- und Feuchtigkeitsgehalt. Seitenventrikel nicht erweitert, dritter Ventrikel, insbesondere auch der Ventrikelboden frei. Diaphragma der Sella turcica eingesunken. Sella nicht

erweitert. Hypophyse anscheinend völlig atrophisch. Die Sella wird mitsamt der eingeschlossenen, nicht sichtbaren Hypophyse im ganzen herausgenommen.

Die weitere Untersuchung ergibt im einzelnen:

1. Am äußeren Genitale, das in toto entfernt wird, betrifft die Atrophie besonders die großen Labien, vor allem die Klitoris, während die kleinen Labien nicht wesentlich rückgebildet sind. Keine Spur von Schamhaaren.

2. Die Hypophyse zeigt sich als eine von vorn nach hinten abgeplattete, blattartig verdünnte Masse. Um das Organ durch weiteres Herauspräparieren nicht zu beschädigen, wird es mitsamt der auskleidenden Dura aus der Sella gelöst. Es läßt sich feststellen, daß der Hinterlappen makroskopisch geschwunden ist und die abgeplattete Masse dem Vorderlappen entspricht.

3. Die Schilddrüse ist außerordentlich verkleinert, wenn auch der

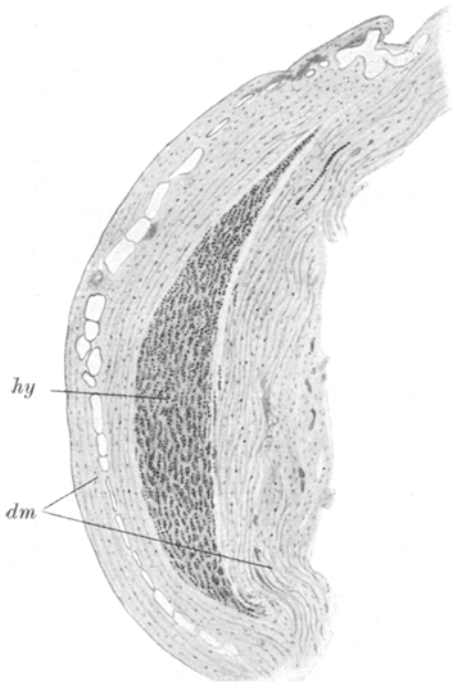


Abb. 1. Sagittalschnitt durch die vollkommen atrophische Hypophyse (*hy*) nebst Dura (*dm*). Ca. 12fache Vergrößerung.

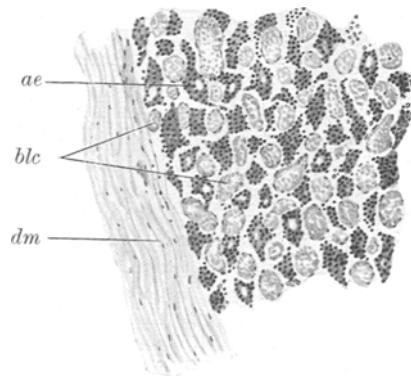


Abb. 2. Atrophischer Hypophysenvorderlappen. Leitz Oc. 1. Obj. 4. TL = 150. *ae* = Atrophische Epithelien (Hauptzellen?). *ble* = Gefüllte Blutcapillaren. *dm* = dura mater.

Form nach erhalten. Gewicht 6,6 g. Rechter Lappen 3,9 cm hoch, linker 3 cm. Gesamtbreite 4,1 cm, größte Dicke 1,1 cm.

Von den Epithelkörperchen sind 3 auffindbar, 2 davon sind außerordentlich klein, wenig über stecknadelkopfgroß, eines ist linsengroß.

4. Die Nebennieren: Beide Nebennieren verkleinert und sehr stark abgeplattet, die linke noch mehr als die rechte. Die Rinde beiderseits ist außerordentlich schmal. Gewicht: Rechts 1,6 g, links 1,2 g. Maße: Rechts 4,2 : 1,5 : 0,7 cm; links 3,7 : 2,1 : 0,9 cm. Erweichtes Mark.

5. Pankreas: 41,3 g, mäßige Atrophie, ziemlich derb.

6. Uterus: Stärkste Atrophie. 4,8 cm lang, 4,3 cm breit, 1,1 cm Dicke. Endometrium aufs stärkste verdünnt.

7. Ovarien: Sehr stark atrophisch. Rechts 4,1 : 0,6 : 0,5 cm, links wie rechts.

8. Epiphyse: Von gewöhnlicher Größe, Form und Aussehen.

Anatomische Diagnose: Konfluierende Bronchopneumonien und schwere eitrige Bronchitis beiderseits. Akute Tracheitis. Akute parenchymatöse Degeneration des Herzmuskels mit Erweiterung beider Kammern. Stärkste Atrophie von Hypophyse, Schilddrüse, Nebennieren, Uterus, Ovarien, Epithelkörperchen, äußerem Genitale, geringere des Pankreas. Fehlen der Achsel-, Schamhaare und Augenbrauen. Alte Endokarditis mitralis et aortica. Alte Pleuraadhäsionen beiderseits. Infektiöser Milztumor. Leichte Nephrocirrhosis arteriolosclerotica. Cystitis haemorrhagica. Lappenleber.

Histologischer Befund: Die Präparate werden nach Härtung mit 10 proz. Formalin und Paraffineinbettung geschnitten und mit Hämalaun-Eosin sowie nach van Gieson gefärbt.

Hypophyse: Sagittale Schnittführung durch die blattartig verdünnte Hypophyse nebst der die Sella auskleidenden Dura (vgl. Abb. 1). An den beiden Durablättern außer einer starken Erweiterung der Lymphspalten und partiellen starken Füllungen der dünnwandigen Blutgefäße (einzelne Extravasationen mögen bei der Herausnahme entstanden sein) keine besonderen Veränderungen. Das Gewebe ist durchweg kernarm, frei von Infiltraten. Die Hypophyse hat am Sagittalschnitt des Vorderlappens einen Maximaldurchmesser von 1 mm und ist besonders auffallend durch die exzessive Hyperämie ihres Capillarsystems. Die feinen Gefäßchen sind bis zum Bersten gefüllt, wenn auch Blutaustritte fehlen (vgl. Abb. 2). In den Maschen, unmittelbar an das Endothel grenzend, liegen die kleinen Ballen und Stränge des Hypophysenparenchyms. Es besteht fast ausschließlich aus kleinen atrophischen, den Hauptzellen ähnlichen Elementen. Zuweilen ist das Plasma etwas reichlicher, nirgends aber ausgesprochen eosinophil oder cyanophil. Da und dort in einem der Zellbalken ein kolloides Klümpehen, nirgends aber auch nur die leichteste Andeutung einer „Fibrose“. Die Giesonschnitte zeigen wohl einige gröbere septierende Stränge, aber nirgends zwischen Blutcapillaren und hypophysären Epithel irgendwelche kollagene Fasern. Die Enden des Vorderlappens erscheinen scharf zugespitzt, eine Pars intermedia fehlt vollkommen, und es ist sogar der Zusammenhang mit dem Infundibulum völlig unterbrochen, sofern sichere Hinterlappensubstanz überhaupt nicht mehr nachweisbar ist. Die vorhandenen Teile des Infundibulums zeigen keine abweichende Struktur.

Schilddrüse: Der läppchenförmige Bau des Organs tritt scharf hervor. Das interlobuläre Bindegewebe ist scharf ausgesprochen, dabei kernarm, frei von irgendwelchen zelligen Anhäufungen. Die Läppchen selbst bestehen aus dichtgelagerten Follikeln, die teilweise bei geringem Umfang Kolloidklümpehen enthalten, überwiegend aber kein Kolloid produzieren. Die Epithelzellen sind durchweg überaus dürrig, atrophisch und besitzen namentlich in den kolloidfren Abschnitten kaum nennenswertes Protoplasma. So erscheinen ganze Läppchen von einer dichtzelligen Zusammensetzung, deren Auflösung in kolloidlose Follikel erst durch stärkere Vergrößerung gelingt. Irgendwelche bindegewebigen Beimengungen innerhalb dieser Läppchen fehlen. Auf einer Anzahl von Schnitten erscheint, umgeben vom Parenchym, in eine schmale Schale eingebettet, eine Lymphdrüse.

Epithelkörperchen: Das am besten erhaltene Epithelkörperchen (am Schnitt von den größten Durchmessern 2 : 1,5 mm) zeigt starke Füllung seiner größeren Blutgefäße und eine nicht geringe Beimengung von Fettgewebe. Die Epithelballen liegen überaus dicht. Kolloid fehlt. Die Epithelien sind stark atrophisch, unbedeutend. Oxyphile Zellen fehlen ganz, ebenso fehlt Bindegewebe zwischen den dichtgelagerten Follikeln, auch nur in Andeutungen. Die beiden anderen Epithelkörperchen, makroskopisch kaum stecknadelkopfgroß, bestehen aus völlig atrophischen Follikeln mit entsprechend atrophischen Zellen. Hier ist das Bindegewebe zwischen den unbedeutenden Ballen und Strängen etwas reichlicher, aber kernarm und völlig frei von zelligen Einlagerungen.

Nebennieren: Kapsel kräftig entwickelt. Um so auffälliger ist die bedeutende Atrophie der Rinde, in der nur die Zona fasciculata sich deutlich ausspricht. Die Säulen der Zone sind schmal und kurz, die Epithelien im Vergleich zur Norm unbedeutend, atrophisch. Die Capillaren zwischen den Zellsäulen sind gut entwickelt und erhalten, aber nirgends von bindegewebigen Verstärkungen umgeben. Das Mark ist teilweise erweicht (vgl. oben), aber mikroskopisch noch in charakteristischer Form erhalten. Die Markzellen sind in kleinen, an Zahl und Größe reduzierten Haufen noch nachweisbar. Eine Zona pigmentosa ist kaum angedeutet. Überhaupt ist im ganzen Organ eine irgendwie nennenswerte Pigmentierung nicht vorhanden.

Ovarien: Das Ovarialgewebe zeigt entsprechend der kompletten makroskopischen Atrophie nur noch ganz vereinzelte Primordialfollikel. Weitere Entwicklungsstadien, von einigen gelegentlich unbedeutenden Ansätzen abgesehen, fehlen ganz und gar, also etwa *Graafsche* Follikel, atresierende Follikel oder Corpora lutea. Es gibt nur noch Überreste der letzteren, in Gestalt typischer Corpora candicantia, nebst hyalinen Bildungen als Überreste verödeter Follikel. Reichliche Füllung vieler arterieller und venöser Blutgefäße. Ovarialstroma ohne besondere Abweichungen.

Uteruskörper: Sagittalschnitte zeigen extreme Atrophie des Endo- und Myometriums bei bedeutender Füllung der arteriellen und venösen Gefäße in beiden. Der gesamte Epithelapparat der Schleimhaut ist geschwunden. Es besteht nur ein kleines und dichtzelliges Stroma aus rundlichen und länglichen, plasmaarmen unbedeutenden Elementen. In diesen eine Anzahl „Follikel“ ähnlicher Anhäufungen etwas lockerer gefügter Rundzellen. Die Muskelzellen des Myometriums sind stark atrophisch, seine Gefäße sind dickwandig. Perimetrium ohne Veränderung.

Mamma: Parenchym völlig atrophisch. Da und dort finden sich vereinzelte Längs- oder Querschnitte von Tubulis mit reduziertem, atrophischem Epithel, bei gelegentlich noch erkennbarer Zweischichtigkeit. Keine Erweiterung zu Cysten. Das fibröse Stroma ist völlig kernarm, auch arm an zarten Gefäßen. Keine Infiltrationen.

Achselhaut: Die Schnitte fallen nicht nur durch die relative Dünne der Epidermis auf, sondern vor allem durch den völligen Mangel an Haarbildungen. Auch die bis in das subcutane Fett ziehenden Schweißdrüsen sind atrophisch, dabei anscheinend auch in ihrer Zahl reduziert.

Haut der großen Labien: Auch hier fällt neben der Atrophie der Epithellage der absolute Schwund von Haarbildungen auf. Die Gefäßchen der Cutis sind vielfach prall gefüllt, nicht selten auch von geringen rundzelligen Ansammlungen umgeben.

Pankreas: a) Kopf. Allgemeine Atrophie der Läppchen und der Pankreasepithelien, aber nirgends Fibrose. Auch das interlobuläre Bindegewebe ist nicht vermehrt, ist kernarm und zeigt starke Blutfüllung. Inseln gut ausgebildet.

b) Schwanz entsprechend.

Epiphyse: Ohne besondere Abweichungen. Relativ umfängliche Verkalkungen.

Durch die mikroskopische Untersuchung wird der makroskopische Befund in eindeutiger Weise ergänzt. Es findet sich einfache Atrophie an der Hypophyse, Schilddrüse, an zwei der drei gefundenen Epithelkörperchen, an der Nebenniere, namentlich der Rinde, an den Eierstöcken und am Pankreasparenchym. Am stärksten ausgesprochen ist sie an der Hypophyse, an zwei Epithelkörpern und den Nebennieren. An der Hypophyse fehlt die Pars intermedia und der Hinterlappen ganz. In allen genannten Organen stets die nämliche Erscheinung: Atrophie der Paren-

chymzellen, oft extreme Grade erreichend, bei Mangel an spezifischem Produkt (Kolloid der Hypophyse oder Schilddrüse) und bei Mangel einer irgendwie merklichen Fibrose oder auch etwa entzündlicher Reste wie kleinzelliger Infiltration. Dazu kommt die extreme Atrophie des Uterus, die zu völligem Schwund der epithelialen Elemente des Endometriums geführt hat, die gleichfalls hervorragende Atrophie des Mammaparenchyms und das totale Schwinden der Haarbildungen an Achselhaut und großen Labien. Im besonderen fehlen an der Hypophyse alle physiologischen Differenzierungen des Parenchyms, d. h. die eosinophilen und cyano-philten Elemente. Ob die durchweg mit nur unbedeutendem Protoplasma versehenen Zellen sämtlich als Hauptzellen angesprochen werden müssen oder etwa atrophisch gewordene differenzierte Elemente darstellen, läßt sich freilich nicht entscheiden. Leidlich erhalten geblieben ist von den endokrinen Drüsen allein ein Epithelkörperchen; ohne merkliche Veränderungen erscheinen die *Langerhansschen* Inseln des Pankreas und die Epiphyse. Im ganzen also jedenfalls eine einfache Atrophie des überwiegenden Teils der Blutgefäßdrüsen, sowohl entropistischer (Nebennieren, Pankreas, Epithelkörperchen, Keimdrüsen) wie ektropistischer (Hypophyse, Schilddrüse) Art.

Klinisch deutet schon die Vorgeschichte der Patientin auf eine endokrine Störung hin. Die früher regelmäßigen Menses bleiben bei der damals 20jährigen Patientin, ohne daß eine Konzeption eingetreten war, nach der Verheiratung aus und sind bis zur Aufnahme, d. h. bis zum 34. Lebensjahr, nur 2 mal seitdem wiedergekommen. Seit 6 Jahren leidet die Patientin an jenen sich periodisch wiederholenden, nächtlichen Zuständen, die sie „Asthmaanfälle“ nennt. Die Verschlimmerung dieser Beschwerden führt sie schließlich auch ins Krankenhaus, wo allerdings während der Dauer der Behandlung nichts Sicheres von echtem Asthma beobachtet werden konnte. Es genügt, darauf zu verweisen, daß *H. Curschmann* das „hypophysäre Asthma“ und schon *Claude-Gougerot* bei ihrem zweiten Fall die gleiche Erscheinung (aber ohne ätiologisch genaue Deutung) beschrieben haben.

Bei der Aufnahme ist die Patientin benommen, zeigt angedeutete reflektorische Pupillenstarre, bei sonst normalen Reflexen. Die Temperatur von 38,6 und zahlreiche, trockene und feuchte Rasselgeräusche über beiden Lungen bei beschleunigter Atmung geben für den schweren, bedrohlichen Zustand der Patientin eine nur unzulängliche Begründung.

Erst die Inspektion des Körpers bringt uns einer Erklärung näher. Die durchaus infantil erscheinenden äußeren Genitalien, die fehlende Achsel- und Schambehaarung, die blasse Hautfarbe, zusammen mit der im weiteren Verlauf noch gesteigerten psychischen Alteration bringen klinisch bei normalen Exkreten und Sekreten auf die notwendige Annahme einer polyglandulären Insuffizienz.

Die einzelnen Symptome lassen sich allerdings bei dem offenbar vorgeschrittenen Prozeß auf den Ausfall je einer bestimmten Drüse nicht zurückführen, ganz abgesehen davon, daß eben dasselbe klinische Bild durch Insuffizienz und Hyperfunktion ganz verschiedener Drüsen oder irgendeiner Kombination dieser hervorgerufen werden kann und schließlich bei sicherer Insuffizienz mehrerer bestimmter Drüsen die Mannigfaltigkeit der Bilder durch konstitutionelle Verschiedenheiten der betroffenen Individuen erklärt werden kann (*Falta*).

Die Wirkung einer jeden auch *allein* pathologisch veränderten endokrinen Drüse auf den ganzen Organismus ist eben eine sehr starke (*Schlesinger, Markeloff, Lewandowsky, Engelking*), und nicht nur die biochemische Einheit steht unter solchem innersekretorischen Einfluß, sondern die ganze „Person“ (*Kraus, Leschke, Bumm, Steinach*). Erst recht natürlich bei tatsächlich multipler endokriner Affektion. Gerade für diesen Zusammenhang der multiplen endokrinen Veränderung mit der Psyche ist unser Fall ein treffendes Beispiel. Ob man nun die psychische schwere Veränderung vor Eintreten des Komas auf die starke Hypophysenveränderung als solche zurückführen muß, wozu auch *Simons* und *Veit* geneigt sind, oder sie zu beziehen hat auf die dadurch bedingte Gleichgewichtsstörung im ganzen endokrinen System oder den der Hypophyse benachbarten Hirnpartien (*Aschner*), läßt sich nicht mehr entscheiden. Bei den oben erwähnten Fällen der Literatur mit deutlicher Beeinflussung der Psyche, besonders den sonst eingehend beobachteten von *Claude-Gougerot*, könnte man zum Teil einwenden, daß dabei die schwere gleichzeitig vorhandene Phthise eine Rolle spielte. Nach *Amrein, Liebermeister* u. a. ist diese Möglichkeit ja nicht zu bestreiten. Solche „Nebenwirkungen“ können wir für unseren Fall ausschließen. Hier liegt eine multiple Erkrankung der endokrinen Drüsen in reiner Form vor, und so haben wir es hier mit einer echten Psychose durch Störungen im endokrinen System zu tun, wie sie von *W. Mayer, Frankl-Hochwart, Kretzschmer, Weil* u. a. beschrieben ist, erklärlich als Folge der Selbstvergiftung durch Dysfunktion und Hypofunktion der Blutdrüsen.

Unser Fall ähnelt in vielem dem von *Reye* und *Feit* publizierten einer rein hypophysären Kachexie auf der Basis einer erworbenen Lues mit Ausgang in Heilung bei einer 50jährigen Frau. Dabei kann uns der Vergleich des unsrigen mit dem *Reye*schen Fall zeigen, wie wichtig die Abgrenzung der Erkrankung einer betroffenen endokrinen Drüse von der multiplen Affektion für die einzuschlagende Therapie sein muß. Bei *Reye* und *Feit* wurde Besserung der hypophysären Kachexie durch antisypilitische Behandlung und Darreichung von Hypophysensubstanz erzielt. Auch bei unserer Patientin ist in der Anamnese Luesinfektion vor ca. 15 Jahren erhoben worden. Hier wie dort ergibt die

objektive Untersuchung eine fehlende Behaarung der Scham- und Achselgegend, der Augenbrauen, psychische Störungen, kümmerliche äußere und innere Genitalien, allgemeine Schwäche, dünne, blasse Haut. Bei *Reye* und *Feit* bestanden Untertemperaturen bis 35°; in unserem Fall war hohes, remittierendes Fieber vorhanden, wohl zum Teil als Folge der Bronchopneumonie, zum Teil als Folge der hypophysären Erkrankung, die als solche hohe und niedere Temperaturen hervorrufen kann (*Freund, Falta, Isenschmid* u. a.).

Hätte nun auch in unserem Fall klinisch auf eine rein hypophysäre Kachexie geschlossen werden können? In seiner klassischen Definition der hypophysären Kachexie stellt *Simmonds* als Symptome dafür auf: reduzierten Scham- und Barthaarwuchs, trockene Haut, schwankende Temperaturen, Bewußtseinsstörungen, Eosinophilie, Asthenie, Senium praecox, manchmal Polyurie.

In dem *Reyeschen* Fall wurde die Diagnose durch die *Abderhalden-*sche positive Reaktion auf Hypophyse gesichert. Aber jedenfalls ist ohne sie und in vielen Fällen wohl auch trotz ihrer die Unterscheidung dieses auf die Hypophyse oder das System, in dem sie vorherrscht, beschränkten Drüsenausfalls von dem fast verallgemeinerten in vivo nicht möglich. Ja, ich habe den Eindruck, daß aus der ursprünglich rein hypophysären Kachexie eine echte polyglanduläre Erkrankung entstehen kann, je nach der Veranlagung und der Stärke des schädigenden Agens, mit anderen Worten, daß eine „Umstellung“ im gesamten endokrinen System durch das Fehlen der Hypophyse stattfindet.

Zwischen uniglandulärer und voll ausgebildeter pluriglandulärer Erkrankung liegen alsdann zuweilen „Kombinationsfälle“ wie Myxödem mit pankreatogenem Basedow oder Diabetes, von denen oben schon gesprochen worden ist. Aber ausschlaggebend sollte auch hier stets die pathologisch anatomisch „aufzeigbare“ Veränderung der Drüsen sein. Letztens hat *R. Meissner* einen Fall von Myxödem beschrieben und glaubt, obwohl sich keine abweichende Histologie der endokrinen Drüsen fand, aus einer Pigmentvermehrung in Hypophyse und Nebennieren bei atrophischer Schilddrüse und allerdings auffallend kleinen, involvierten Ovarien eine pluriglanduläre Affektion in Kombination mit normaler Rückbildung annehmen zu müssen. Diese Pigmentvermehrung wäre besonders hervorzuheben. In meinem Fall bestand im Gegenteil auch an den Stellen, an denen sich normalerweise Pigment findet, eine deutliche Verminderung, und ich möchte Zweifel zulassen, ob der *Meissnersche* Fall sich in der Tat eindeutig als pluriglanduläre Erkrankung darstellt.

Daß in unserem Fall trotz der oben beschriebenen starken Veränderung der Hypophyse kein Diabetes insipidus bestand, ist wohl auf die Zerstörung der beiden antagonistischen (*v. Hann*) Lappen zurückzuführen.

Der Vorderlappen war übermäßig atrophisch, der Hinterlappen ganz verschwunden. Die Atemstörungen lassen sich — wie schon oben erwähnt — als hypophysäres Asthma erklären. Der Ausfall der Haare kann ebenfalls mit dem Zugrundegehen der Hypophyse — aber auch der Thyreoidea — erklärt werden. Auch die Menopause, die infantilen Genitalien lassen diese doppelte Erklärung zu, dagegen dürfte die Pupillendifferenz mit der Lues ätiologisch zusammenhängen. Von irgendwelchen Störungen des Knochensystems — wie sie *Landsteiner-Edelmann* als kennzeichnend für die polyglanduläre Insuffizienz ansprechen wollen und sie *Mooser* und *Josefson* letzthin als Ausdruck verbreiteter endokriner Störungen beschrieben — war bei unserer Patientin nichts zu finden. Dagegen können wir die *Brissaud-Bauersche* Beobachtung bestätigen, daß trotz verminderter Schilddrüsentätigkeit die Mammæ ebenfalls atrophieren können.

Über die Ätiologie in unserem Fall kann kein Zweifel bestehen. In den meisten bisher veröffentlichten Fällen von polyglandulärer Insuffizienz („multipler Blutdrüsenklerose“) bestand eine chronische Tuberkulose (*Claude-Gougerot*, *Landsteiner-Edelmann*, *Sourdel* u. a.) oder Lues. Auch bei unserer Patientin wurden die ersten Anzeichen — wie beschrieben — einige Jahre nach der syphilitischen Infektion beobachtet, und von da an hat sich das Bild langsam fortschreitend entwickelt.

Die Annahme eines auf die endokrinen Drüsen beschränkten primären Status hypoplasticus nach *Wiesel*, *Goldstein* und *Falta* ist also in unserem Fall durch keine Veranlassung notwendig. Ebenso wenig lassen sich die Veränderungen mit einer „frühzeitigen Ergreifung der endokrinen Drüsen“ bedingt durch die Bindegewebsdiathese hypoplastischer Organe (*Wiesel*) erklären.

Aus unseren bisherigen Betrachtungen können wir vielmehr den Schluß ziehen, daß der Befund bei unserer Patientin nicht etwa Ausdruck einer synergischen endokrinen Wechselwirkung, sondern eines Symptomenkomplexes des chronischen syphilitischen Infektionsverlaufes ist, beruhend auf einer etwa durch „Abiotrophie“ (*Gowers*) ermöglichten elektiven Vergiftung des endokrinen Systems.

Das Recht aber, von einer multiplen Blutdrüsenkrankung zu sprechen, gibt uns erst der gleichmäßige und gleichartige histologische Befund in den alterierten Organen. Die Gleichartigkeit der mikroskopischen Bilder beweist die allen Veränderungen gemeinsame Ursache. Und zwar fanden wir — und das macht unseren Fall zum Prototyp einer bestimmten anatomischen Gruppe der multiplen Blutdrüsenkrankungen — gerade in den hauptsächlich geschädigten Organen (Hypophyse, Schilddrüse und Nebennieren) im Verhältnis zur bisherigen Auffassung unerwarteterweise keine Sklerose, sondern nur einen weitgehenden Schwund des Parenchyms, eine *einfache Atrophie*.

Vielleicht wäre für die Fälle „echter Sklerose“ (*Maresch, Claude-Gougerot*) mit luischer Ätiologie an eine „akute Involution“ zu denken, wie sie *C. Hart* kürzlich für den Thymus beschrieben hat, wobei er besonders betont, daß dann von einer wirklichen „Neubildung“ von Bindegewebe keine Rede sein kann. Vielmehr erfolgt in solchen schwergeschädigten Organen ein deutlicheres Hervortreten des Interstitiums, eben weil das Parenchym *atrophiert*. So ist wohl auch die „sklerotische Thyreoidea“ im Fall von *Meissner* zu verstehen, wo das Fehlen von Kolloid und eine Atrophie des Parenchyms das normale interstitielle Bindegewebe des involvierten Organs stärker in den Vordergrund treten läßt. Für solche Auffassung — gegen eine absolute Vermehrung des Bindegewebes — sprechen auch die Gewichte der Organe in diesen Fällen (die von *Meissner* gewogene Schilddrüse war nur 6 g schwer).

Wiem auch sei, typisch für die anatomische Grundlage polyglandulärer Insuffizienz ist diese Bindegewebsvermehrung keineswegs, wie unsere Untersuchungen zur Genüge gezeigt haben. Bei unseren Drüsen handelt es sich ja um makroskopisch und mikroskopisch schwerste Atrophie *ohne* irgendwelche Bindegewebszunahme und auch ohne irgendwelche zelligen Infiltrationen, wie sie von französischen Autoren beschrieben sind und wohl als Zeichen chronischer Entzündung, vielleicht als Vorzeichen einer in Entwicklung begriffenen Bindegewebsvermehrung aufzufassen wären. Die reine Atrophie als solche erklärt sich aus der Tatsache, daß es eben zweifellos qualitativ schwache oder abgeschwächte Infektionen gibt, die zu keiner völligen Auflösung des differenzierten Gewebes mit nachfolgender Substitution durch Bindegewebe führen, sondern nur zu schweren Funktions- und Stoffwechselstörungen des Parenchyms selbst, etwa derart, wie es *Wassermann* neuerdings besonders für luetische Prozesse annimmt.

Zusammenfassung.

1. Es gibt keine direkte „Wechselwirkung“ aller endokriner Drüsen, sondern nur eine Korrelation und Interrelation innerhalb von endokrinen Teilsystemen.
2. In diesen Teilsystemen spielen Hypophyse und Thyreoidea die Rolle von beherrschenden Drüsen.
3. Bei der Erkrankung *einer* dieser beherrschenden Drüsen kann es unter der Dauerwirkung einer Schädlichkeit zu einer pluriglandulären Erkrankung — evtl. fast aller endokriner Organe — kommen.
4. Nicht alle polyglandulären Erkrankungen haben ein und dieselbe anatomische Grundlage. Darum kann man nicht schlechthin von „multipler Blutdrüsensklerose“ sprechen. Diese Bezeichnung ist vielmehr für die Fälle mit wirklicher nachweislicher „Sklerose“ (Verhärtung des Organs durch absolute Bindegewebsvermehrung) zu be-

schränken. Für die klinische Bezeichnung bleibt allein der Begriff der „polyglandulären Insuffizienz“.

5. Es ergibt sich das nämliche klinische Bild bei *reiner* multipler *Atrophie* der Blutdrüsen.

6. Ein Fall dieser Art wird als Prototyp der auf reiner multipler elektiver Blutdrüsenatrophie beruhenden Gruppe der glandulären Insuffizienz mitgeteilt; klinisch bot er u. a. die Symptome eines hypophysären Asthmas und schwerer Psychose.

Literaturverzeichnis.

- Aschner, B.*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **146**, 1. 1912. — *Asher, Klin.* Wochenschr. **3**. 1922. — *Askanaazy, M.*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **24**, H. 1. — *Ballet, Presse méd.* 1903, S. 285. — *Brandenstein, H. v.*, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 39. — *Brutschy, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol.* **24**, H. 2. — *Boenheim, Dtsch. med. Wochenschr.* 1921. — *Curschmann, H.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **132**, H. 5—6, S. 362. — *Curschmann, H.*, Zeitschr. f. klin. Med. **87**. 1919. — *Edelmann und Saxl, Wien. Arch. f. inn. Med.* **3**, H. 12. 1921. — *Engelking, Dtsch. med. Wochenschr.* 1920, Nr. 41. — *Fahr, Dtsch. med. Wochenschr.* 1918, Nr. 8. — *Falta, Erkrankung der Blutdrüsen.* Springer, Berlin. — *Feit, Med. Klin.* 1920, Nr. 16. — *Fränkel, Eugen, Ärztl. Verein Hamburg, Ref. Klin. Wochenschr.* **11**. 1922. — *Fränkel, M.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 9.; Ref. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 24, S. 699; Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 21 u. 26. — *Gley, Corrélations fonctionelles et interrélations humorales. Revue générale des sciences* 1913, S. 537. — *Goldzieher, Wien. med. Wochenschr.* 1921, Nr. 5. — *Goetsch, Ref. Dtsch. med. Wochenschr.* 1921, Nr. 5, S. 154. — *Götze und Erdheim, Zeitschr. f. Heilk.* **56**. 1905. — *Fraenkel, L.*, und *Geller, Berl. klin. Wochenschr.* **22**. 1921. — *Hart, C.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **230**. — *v. Hann, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol.* **21**. — *Josefson, A.*, Die Pseudoepiphysen ein Stigma der endokrinen Hemmung des Skelettwachstums. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **24**. — *Isenschmid, Med. Klin.* **8**. 1922. — *Joseph, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr.* **62**. — *Kyrle, Wien. klin. Wochenschr.* 1920, Nr. 9. — *Kraus, Pathologie der Person.* Thieme, Leipzig. — *Kraus, Dtsch. med. Wochenschr.* 1913, Nr. 40. — *Koslowsky, Dtsch. med. Wochenschr.* 1919, Nr. 27. — *Kondoleon, Zentralbl. f. Chirurg.* Nr. 36. — *Landsteiner-Edelmann, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol.* **24**. — *Lenk, zit. nach Fränkel, Dtsch. med. Wochenschr.* 1920, Nr. 44. — *Leupold, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* **67**. — *Leschke, Wien. med. Wochenschr.* 1921, Nr. 1. — *Lindemann, Jahrb. f. Kinderheilk.* 1921, **95**. — *Lipschütz, Dtsch. med. Wochenschr.* 1922, Nr. 10. — *Maresch, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges.* 1914. — *Marburg, Arb. a. d. Neurol. Inst. d. Wiener Univ.* **23**. 1920. — *Mayer, W.*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **22**. 1914. — *Mathias, Virchows Arch. f. pathol. Anat.* **236**. — *Mooser, Virchows Arch. f. pathol. Anat.* **229**. — *Meissner, Münch. med. Wochenschr.* 1920, Nr. 40 und 1921, Nr. 16. — *Merkel, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. München* 1914. — *Munk, Deutsch. med. Wochenschrift* 1920, S. 1154. — *Münzer, Berl. klin. Wochenschr.* 1911, Nr. 10. — *Novak, Zentralbl. f. Gynäkol.* **43**. 1919. — *Obmann, Dtsch. med. Wochenschr.* 1906, Nr. 7. — *Osborn, Ref. Dtsch. med. Wochenschr.* 1922, Nr. 1. — *Pappenheimer, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **200**. — *Peiper, Klin. Wochenschr.* 1922, Nr. 4; Med. Klin. **12**. 1922. — *Priesel, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* **67**. — *Pick, L.*, Arch. f. Gynäkol. **76**. 1905. — *Reye, Ref. Dtsch.*

med. Wochenschr. 1921, Nr. 2 und Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **68** u. **69**. — *Reichmann*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **130**. 1919. — *Romeis*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **173**. — *Rössle*, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1914. — *Schlagenhaufer*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **222**. — *Steinach*, Verjüngung. Springer, Berlin. — *Simmonds*, Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 7 und 1916, 1919, S. 487; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **211**. — *Schlesinger*, Arb. a. d. neurol. Inst. d. Wiener Univ. **22**. 1917. — *Uemura*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **20**. — *Wagner und Parnas*, Med. Klin. S. 1927. — *v. Wassermann*, Berl. klin. Wochenschr. **9**. 1921. — *Weil*, Klin. Wochenschr. **18**. 1922. — *Wittgenstein*, Ref. Berl. klin. Wochenschr. **15**, 371. 1921. — *Wenzel*, zit. nach *Aschner*, S. 119. — *Zondek*, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 1239.
