

Pluriglanduläre Insuffizienz.

Von

Dr. Held,

Assistent am pathologischen Institut Kiel.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. Februar 1926.)

Die pluriglanduläre Insuffizienz ist eine so seltene und wenig geklärte Krankheit, daß jeder Fall neue Besonderheiten bringt und zur Ableitung des Krankheitsbildes notwendig ist. Besonders die Ursache und Entstehungsweise sind noch nicht völlig aufgeklärt und die vorliegenden Erklärungen nicht immer hinreichend bewiesen.

Der eigene Fall betrifft eine 50jährige. Frau. Beide Eltern sind an Tuberkulose gestorben. Als Kind hatte sie Typhus. Sonst war sie stets gesund. Ihre Menses waren früher stets regelmäßig. Sie hat 3 gesunde Kinder. Seit der letzten Entbindung (Zwillingsschwangerschaft) mit 31 Jahren, die sehr schwer und unter starkem Blutverlust verlief, hörte die Regelblutung auf und die Libido sexualis wurde geringer. Die eigentlichen Krankheitsscheinungen traten mit 40 Jahren auf: Sie wurde schlaftrig, mied die Geselligkeit, wurde apathisch. Ihre Kräfte ließen nach. Sie litt an Kopf- und Rückenschmerzen und hatte häufig Schwindelanfälle, durch mehrere Jahre auch Gallenkoliken. Die Zähne wurden cariös, so daß sie sich ein Gebiß anfertigen lassen mußte. Allmählich merkte sie, daß ihr die Haare in Achselhöhle und am Mons veneris ausfielen, während das Haupthaar nur an den Schläfen sich etwas lichtete. Die Haut war trocken. In der Sonne wurde sie auffallend leicht braun, besonders die Pigmentierung in der Schläfengegend wurde stärker. In den letzten beiden Jahren merkte sie leichte Anschwellungen um die Augenlider. Das Gedächtnis wurde schlecht. Eine poliklinische Untersuchung in ihrem 48. Lebensjahr ergab folgenden Befund: Leukocyten 6300, Neutrophile 48,5%, Lymphocyten 45,5%, Monocyten 4,5%, Übergangszenellen 0,5%, Eosinophile 1%. Wenig Poikilocytose, im übrigen kleiner, haselnußgroßer aplastischer Uterus. Sonstige Geschlechtsteile o. B. Augenhintergrund o. B. Aus der Anamnese lassen sich die Ausfallserscheinungen, wie sie *Falta* zuerst den einzelnen Blutdrüsen zugeordnet hat, in folgender Weise gruppieren: Hypophyse: Zunehmende Adynamie (keine ausgesprochene Simmonds'sche Kachexie, Schilddrüse: Gedächtnisschwund, Apathie, Anschwellung um die Augen (?), Hauttrockenheit, trophische Störung der Zähne. Ovar: Cessatio mensium, hochgradige Atrophie des Uterus, Ausfall der Schamhaare (Späteinuchoidismus nach *Falta*). Nebenniere: Stärkere Pigmentierung an den Schläfen, schnelle Pigmentierung bei Sonnenbestrahlung (?). In den letzten Tagen erbrach die Patientin und wurde in benommenem Zustand der Klinik überwiesen. Auszug aus der Krankheitsgeschichte: Puls 90, gut gefüllt, regelmäßig, Blutdruck 135/70, Temperatur 37°, Reflexe normal, Leukozyten 6000. Im Urin Aceton und Acetessigsäure, im Bodensatz einzelne weiße und rote Blutkörperchen. Die Wassermannsche Reaktion in Blut und Liquor

war negativ. Lumbalkpunktat: Druck 5 O. Nonne und Pandy negativ. Blutzucker 0,0153%. Am Tage nach der Aufnahme Tod. Die Sektion nahm ich 8 Stunden später vor. Auszug aus dem *Sektionsprotokoll*: 154 cm lange weibliche Leiche von normalen weiblichen Proportionen. Knochenbau kräftig, Brustkorb etwas abgeflacht, die Rippenknorpel sind nicht verkalkt, der Durchmesser des rechten Femur beträgt 2,2 cm, der Corticalis 0,8 cm, die elfenbeinhart ist. Auch die Spongiosa der Wirbelkörper ist dicht und ihre Lamellen kräftig. Das Fettpolster ist mäßig entwickelt, die subcutane Fettschicht am Bauch beträgt 1,1 cm. Beginnende Totenstarre an den oberen Extremitäten. Die Haut ist blaßgelblich, die Pigmentierung auch an der Linea alba ist nicht vermehrt. Die Augenbrauen, die Achsel- und Schamhaare sind äußerst spärlich, die großen Labien etwas dichter behaart. Das Kopfhaar dagegen ist dicht, die längsten Haare sind etwa 50 cm lang. Die Mammae sind flach, handtellergroß. Die Warzen treten kaum hervor, die Warzenhöfe sind mittelgroß. Die Haut ist im allgemeinen straff und elastisch, nur die Augenlider, besonders die unteren, sind teigig angeschwollen, vergleichbar dem Aussehen bei chronischer Nephritis. In der Spalte der rechten Lunge befindet sich ein kleiner verkalkter Ghonscher Herd. Im übrigen ist die Lunge ohne Besonderheiten. Die Aorta und das übrige Arteriensystem ist von mittlerer Weite. Arteriosklerotische Veränderungen sind mäßig, am stärksten noch in der Bauchaorta und den Kranzarterien. Die Gallenblase ist mit ihrer Umgebung durch lockere fibröse Stränge verwachsen. Im übrigen ist der Situs der Bauchhöhle unverändert. Magen-Darmkanal ist im wesentlichen unverändert, insbesondere ist das lymphatische Gewebe nicht vermehrt. Leber: 970 g schwer. Die Oberfläche ist braunrot, in der Umgebung der Gallenblase ist die Leberkapsel fibrös verdickt. Das Leberparenchym ist auf der Schnittfläche graubraun, die Läppchenzeichnung ist deutlich. Die Gallenblase ist mäßig geschrumpft. Die Wandung ist verdickt und umschließt in der Nähe des Ductus cysticus eng einen kirschgroßen gemischten Gallenstein. Der Inhalt ist krümelig-breiig und durch Gallenfarbstoff grünlich gefärbt. Die Lymphknoten an der Leberpforte sind gut kirschgroß, von fester Konsistenz und gelblichem Aussehen, auf dem Durchschnitt von feiner Gefäßzeichnung. Pankreas: 56 g, 18 : 3,5 : 1,5 cm, ist von fester Konsistenz. Die Oberfläche ist braungelblich, die Läppchenzeichnung deutlich. Das interstitielle Bindegewebe ist locker und mäßig durchblutet. Nieren wiegen zusammen 193 g und zeigen außer geringer Hyperämie keine Besonderheiten. Uterus: Gesamtlänge 6,5 cm, davon Cervixlänge 4 cm. Die Muskulatur ist dünnwandig und derb. Im Myometrium des Fundus cystische Hohlräume von Erbsengröße, die stellenweise ein wabiges Aussehen verursachen. Die Portio ist flach und ragt kaum in die Scheide vor, ihre Öffnung klafft in etwa Bleistiftdicke. Die Schleimhaut ist glatt und schleimbedeckt. Die Vagina ist eng, mit glatter, blasser Schleimhaut. Milz: 11 : 9 : 3,2 cm; 175 g. Die Kapsel ist glatt und zart, das Parenchym dunkelrot, Trabekel- und Follikelzeichnung ist deutlich erkennbar. Die Follikel sind kaum stecknadelkopfgroß. Hirn: Die Dura haftet dem Schädeldeckel nicht an, die Hirnvenen sind sämtlich gefüllt mit flüssigem und geronnenem Blut. Die weiche Hirnhaut ist sulzig getrübt und entleert größere Mengen klaren Liquors. Das Gehirn ist von weicher Konsistenz, die Schnittfläche glänzt feucht, die Blutpunkte der angeschnittenen Gefäße sind mäßig zahlreich. Die Zeichnung der grauen Hirnsubstanz ist deutlich. Die Hirnrinde sieht leicht bläulichgrau aus. Die basalen Hirngefäße sind zartwandig. Das Knochenmark im Femur ist zum größeren Teil rot, im übrigen Fettmark.

Die endokrinen Drüsen: Hypophyse: 220 mg; liegt tief eingesunken in der Sattelgrube und lässt sich aus ihr nicht ganz glatt herauslösen. Sie ist von blaß grauroter rauher Oberfläche, der Vorderlappen ist derb, etwas abgeplattet in

der Sagittalrichtung wie in der Aufsicht. Der Hinterlappen ist als ein glatter, etwa hanfkörngroßer Körper zu unterscheiden. Das Organ wird im Ganzen eingebettet.

Mikroskopisch: Der Hinterlappen ist verkleinert, aber ohne histologische Abweichungen. Die Kapsel besteht aus lockeren Bindegewebe und enthält weite Lymphräume, in einzelnen Bindegewebsszellen auch spärliches feinkörniges Hämosiderin. Im Bereich des Vorderlappens geht die Kapsel ununterbrochen in das lockere Bindegewebe über, welches das Gewebe des Vorderlappens auf schätzungsweise $\frac{9}{10}$ seines Volumens ersetzt hat. Die oberen ca. 0,800 mm des Vorderlappens sind vollkommen eingenommen durch lockeres, kernarmes Bindegewebe, das besonders in den Randteilen reichlich Lymphgefäß und Blutgefäß — die

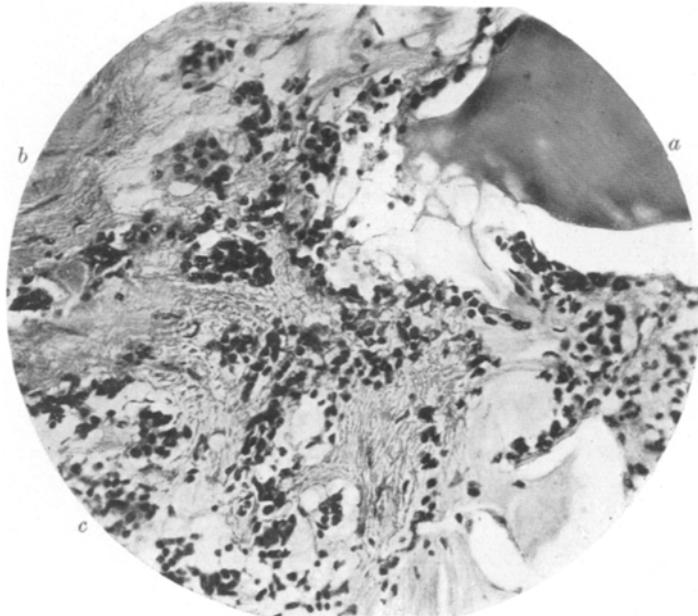


Abb. 1. Hypophyse: Grenze zwischen Vorderlappen u. p. intermedia. *a* = Kolloid der p. intermedia, *b* = lockeres Bindegewebe im Vorderlappen, *c* = atropische Epithelien des Vorderlappens.

Arterien mit mäßig verdickter Intima — sowie vereinzelte Fettzellen enthält. Dem Rande zu ist das Bindegewebe stellenweise zu hyalinen Strängen umgewandelt, die sich nach *v. Gieson* leuchtend rot färben. Verstreut oder in Herden liegen zahlreiche frische rote Blutkörperchen in den Maschen des Bindegewebes und zwischen dem erhaltenen Parenchym. Vereinzelt findet man auch Corpora amylocaea. Die Parenchymreste befinden sich vor allem in den unteren Abschnitten der Drüse, in der Nähe des Hinterlappens und in den Randteilen. Weiter unten ziehen sie sich bandartig auch durch die Mitte des Organs. In diesen zusammenhängenden Teilen sind die Zellen zu Ballen oder auffallend häufig zu kolloidhaltigen Bläschen angeordnet. Gerade in diesen Abschnitten sind die Capillaren strotzend gefüllt, so daß die Läppchen auseinandergedrängt werden. Offenbar ist dieser erhaltene Teil in vermehrter Funktion. Vom Hinterlappen ist der Vorderlappen durch eine blutgefäßreiche mehr oder weniger zusammenhängende Bindegewebsmembran

abgeschlossen. Diese enthält nur wenige kleinere und größere kolloidhaltige Cysten, in deren Nähe an einer Stelle ein kleiner Herd von Rundzellen liegt, die auch am oberen Pol der Drüse an einer Stelle liegen. Im übrigen ist das Organ frei von Zellansammlungen. Die Epithelien des Vorderlappens haben einen meist ovalen, mäßig chromatinreichen Kern mit netzförmiger Struktur, oft liegen sie so dicht beieinander, daß sie den Eindruck von Kernhaufen machen. Das Protoplasma ist nicht abzugrenzen. Es färbt sich mit Eosin blaßrot, nach *Mallory* graubläulich, nach *Gram-Weigert* nimmt es einen blaßblauen, nach *Heidenhain* einen grauen Farnton an. Nach diesen Farbreaktionen und nach ihrem morphologischen Verhalten handelt es sich um Hauptzellen oder ihnen nahestehende Zellen. Basophile sind nirgends nachzuweisen. In den besser erhaltenen, hyperämischen Partien findet man vereinzelt etwas stärker mit Eosin gefärbte Zellen, deren Protoplasma aber nicht deutlich abgegrenzt ist. In ihnen lassen sich nach *Heidenhain* Granula nicht nachweisen, doch färben sich solche mit Fuchsin. Sicher handelt es sich nicht um typische Eosinophile. Die Zellen, welche die Kolloidcysten in der Zwischenschicht auskleiden, haben meist chromatinreichere, manchmal abgeplattete Kerne, ihr Protoplasma bildet meist einen schmalen Saum, um das mit Eosin tiefrot gefärbte Kolloid. Einige Bindegewebsszellen der Kapsel enthalten Hämosiderin in spärlichen, feinen Körnchen. Das Innere ist frei davon.

Schilddrüse: 8,1 g ist besonders an den Polen und am Isthmus stark verschmälert, im übrigen aber in ihrer Form gut erhalten. Die Kapsel hängt mit dem umgebenden Bindegewebe locker, aber stärker als gewöhnlich zusammen. Sie ist von blaß graugelblicher Farbe und zäher, fester Konsistenz. Auf dem Durchschnitt ist die normale Körnelung durch stark vermehrtes Bindegewebe, welches das gelbliche Parenchym in derberen und feineren Zügen umgibt, unterbrochen.

Mikroskopisch: Die nicht wesentlich verdichtete Kapsel geht in lockeres, ihr außen anhaftendes Bindegewebe über. Das interlobuläre Bindegewebe ist im Inneren stark vermehrt. Es trennt größere und kleinere Läppchen ab und dringt auch in diese selbst ein. Einzelne Läppchen zeigen annähernd normalen Bau; größere Follikel von annähernd gleicher Größe stoßen dicht aneinander. Aber auch in diesen Läppchen sieht man Stellen, an denen ein kernreiches, mit Rundzellen durchsetztes, gefäßreiches Bindegewebe liegt, das besonders von den Gefäßen ausstrahlt. Das Bindegewebe dringt hier gegen die stark verkleinerten Follikel vor, deren Epithel an diesen Stellen noch niedriger wird, so daß oft kaum mehr Plasma erkennbar ist. Die Epithelien sind z. T. ins Lumen abgestoßen, an anderen Stellen sieht man nur noch Reste von Kolloid und vereinzelte Zellen mit größeren, blassen Kernen innerhalb des vordringenden Bindegewebes, das sehr kernreich ist, in der Darstellung nach *van Gieson* nur vereinzelte Fasern zeigt und mehr oder weniger zahlreiche Rundzellen enthält. Andere Stellen des Bindegewebes sind ganz frei von Infiltraten, so daß von einer Entzündung nicht gesprochen werden kann. Außerhalb dieser Stellen findet man follikelähnliche Anhäufungen von Rundzellen, die in der Mitte bisweilen auch nach Art von Keimzentren Zellen mit blasseren Kernen und mehr Plasma enthalten. Solche Herde finden sich im Präparat, das etwa im Durchschnitt einem halben Drüsennappen entspricht, bis zu 15. Die besser erhaltenen Abschnitte enthalten größere Follikel mit niedrigem Epithel, wie man es in der Schilddrüse alter Leute sieht. Fast alle Epithelien enthalten feintropfiges Fett, das sich mit Nilblausulfat violett, nach *Fischler* z. T. in feinen blauschwarzen Tröpfchen färbt. Die Bläschen sind hier fast sämtlich mit Kolloid gefüllt, das sich mit Eosin blaßrot färbt, nach *Heidenhain* grau, manchmal dunkelblauschwarz, besonders an den Randteilen. Das Bindegewebe ist also nicht nur relativ durch allgemeine Atrophie des spezifischen Parenchyms, sondern auch absolut, infolge von sicherem Parenchymuntergang

vermehrt. Immerhin ist noch hinreichend Parenchym enthalten, so daß die relativ geringen Ausfallserscheinungen erklärlich erscheinen.

Von den Epithelkörperchen werden zwei aufgefunden. Maße: 2,5:5 und 2:4 mm. Sie sind graubräunlich, von glatter Oberfläche und enthalten an ihren Enden etwas Fettgewebe.

Mikroskopisch: Die beiden etwa hanfkorngroßen Epithelkörperchen sind von größtenteils kompaktem Bau, an den Rändern mehr alveolär. Das die Läppchen umgebende Bindegewebe ist zart und führt mäßig viel Blutgefäße. Fettzellen sieht man auch innerhalb des Parenchyms nur vereinzelt. Die sogenannten Pallisadenzellen, die meist etwas kleinere, chromatinreichere Kerne haben und ein schlecht begrenztes, spärliches Protoplasma, sind nicht deutlich zu unterscheiden von den Hauptzellen, deren Protoplasma reichlich, meist scharf begrenzt ist, das sich aber meist nur in den Randteilen deutlicher färbt, wodurch eine pflanzenzellähnliche Struktur entsteht. Oxyphile Zellen sind sehr spärlich, dann aber meistens in Haufen aufzufinden. Die schon kurz erwähnten Pallisaden- oder chromatischen Zellen (*Todyo*) sind nur in einem der Epithelkörperchen zu finden, und zwar an seinem Pole. Sie liegen als dichte Kernhaufen in einer schwer abzugrenzenden Plasmamasse. Sie bilden in den Hauptdurchschnitten etwa $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$ der gesamten Zellen. Vereinzelt sieht man Zellen mit grober, durch Eosin darstellbarer Granulierung, die bisweilen nur in der äußeren Begrenzung des Plasma liegt. Sie stehen mit ihren helleren Kernen und dem im übrigen ungefärbten Plasma den Hauptzellen nahe. Die Oxyphilen sind von ihnen leicht zu unterscheiden: Sie haben einen chromatinreichen Kern und ein gleichmäßig feinkerniges Plasma, das sich stark mit Eosin färbt und scharf abgegrenzt ist. Kolloid findet man nur selten in kleineren Cysten. Es handelt sich also um Organe, die an der unteren Grenze des Durchschnittsgewichts stehen, nach dem histologischen Befund aber voll funktionstüchtig sind. Damit stimmt überein, daß klinisch, soweit das ohne Erregbarkeitsprüfung zu sagen ist, keine Ausfallserscheinungen auftraten.

Die Nebennieren, rechts 1,26, links 1,27 g hängen ebenfalls etwas stärker mit der Umgebung zusammen. Beide Organe sind sehr dünn. Die linke Nebenniere enthält an ihren Polen zwei erbsengroße Knoten, die etwa die Konsistenz von glatter Muskulatur haben und deren Schnittfläche gleichmäßig grau ist. Mehrere kleine Knoten liegen inmitten des Organs. Der übrige Anteil lässt nur eine blaßgraue, schmale, doppeltkonturierte Rinde von derber Konsistenz und einen grauen, etwas schmalen Markanteil erkennen. Die rechte Nebenniere enthält in der ebenfalls derben schmalen Rinde eine gelbliche, offenbar lipoidhaltige Zone.

Mikroskopisch: In der rechten Nebenniere ist die Rinde fast völlig ersetzt durch faserreiches Bindegewebe mit wenig Kernen. Das umgebende Bindegewebe, mit dem es — ohne daß eine besondere Kapsel noch erkennbar wäre — ununterbrochen zusammenhängt, ist locker. Infiltrate von Rundzellen sind nur spärlich zu sehen. Die Gefäße, deren Wandung unverändert ist, sind frei von ihnen. Das Markgewebe ist verhältnismäßig gut erhalten; es ist zwar schmal, die Markzellen sind manchmal zu bandartigen Zügen zusammengedrängt, aber die Zellen sind gut darzustellen. Das Bindegewebe dringt nicht in das Markgewebe vor, die Markgefäß sind mit Blut strotzend gefüllt. Die schon makroskopisch erkennbaren Knötchen bestehen z. T. aus hyalinisiertem, kernarmem Bindegewebe, zwischen ihm liegt wenig lockeres Bindegewebe mit zahlreichen Gefäßen und Rundzellen. Ein anderer Knoten wieder besteht in einem peripheren Mantel aus hyalinem Bindegewebe, darauf folgt eine Zone kernreicherem, mit vereinzelten Rundzellen durchsetzten Bindegewebes. Das Zentrum aber ist ausgefüllt mit nekrotischem Material, das sich nach *Fischler* graubläulich, mit Nilblausulfat in einem leicht rötlichen Schimmer und mit Scharlachrot orangefarben färbt. Die Annahme

könnte naheliegen, daß es sich um Gummen oder verkäsende Tuberkulose handle. Es handelt sich aber nicht um Narbengewebe und alle Zeichen der vorgenannten Entzündungen fehlen. Es erscheint daher die Annahme erlaubt, daß es sich um Adenomknoten handelt, die demselben Degenerationsprozeß erlegen sind wie die übrige Rinde. Dafür sprechen folgende Gründe: Die Nekrosen geben nach der von *A. Schultz* angegebenen Cholesterinreaktion sehr starke Blaufärbung und brechen doppelt in polarisiertem Licht. Das ist erklärlich, wenn stark cholesterinhaltige Zellen, also Rindenzenellen zugrunde gegangen sind. Außerdem findet man bei der genuinen Schrumpfung der Nebennieren, von der weiter unten die Rede sein wird, zahlreiche solche als regeneratorische Bildungen aufzufassende Knoten. Es ist eine ähnliche Neubildung auch bei dem sicher sehr langsamem Degenerationsprozeß unseres Falles sehr wohl denkbar. Die linke Nebenniere läßt die ehemalige Struktur besser erkennen. Die Rinde ist umgeben von einem dichten Bindegewebsmantel, der gegen das umgebende Fettgewebe scharf abgegrenzt ist. Die Rinde ist hier hochgradig verschmälert auf eine Breite, wie sie etwa einer normalen Zona glomerulosa entspricht, der sie auch in der Anordnung der Zellen gleicht. Ihr Protoplasma ist dicht mit kleinen und größeren Fetttröpfchen angefüllt. An einzelnen Stellen dringt das Bindegewebe stärker gegen das Mark vor. Hier sind die Zellen in größerer Ausdehnung von unregelmäßig begrenzten Hohlräumen durchsetzt, die sich elektiv vor allen anderen Riesenzellen nach *Fischler* dunkelschwarzblau färben. Die dem Bindegewebe zunächst gelegenen Zellen zeigen z. T. Entrundung und Pyknose der Kerne. Das Mark ist gut ausgebildet und ist nicht schmäler, als man es in normalen Organen findet.

Epiphyse: 500 mg, ist etwa bohnengroß, graurötlich und glatt. Die Schnittfläche zeigt ein weiches, kaum Verkalkungen enthaltendes Gewebe.

Mikroskopisch: Das ungewöhnlich große Organ ist von einer sehr dünnen Kapsel aus Bindegewebe umgeben, von der reichlich Blutgefäße führende zarte Bindegewebszüge gleichmäßige Läppchen, besonders in der Mitte und an der Basis abgrenzen, die in ihrer Größe und der Dicke ihrer Wandung etwa Lungenalveolen gleichen. Das Bindegewebe ist locker und verhältnismäßig kernreich. Wenig feinere Fibrillen gehen in das Innere der Läppchen. Die Blutgefäße sind gut gefüllt. Unter der Kapsel liegt eine Lage gliösen Gewebes, auch im Organ selbst sieht man Gliaplaques mit lockerem Flechtwerk und den typischen chromatin-

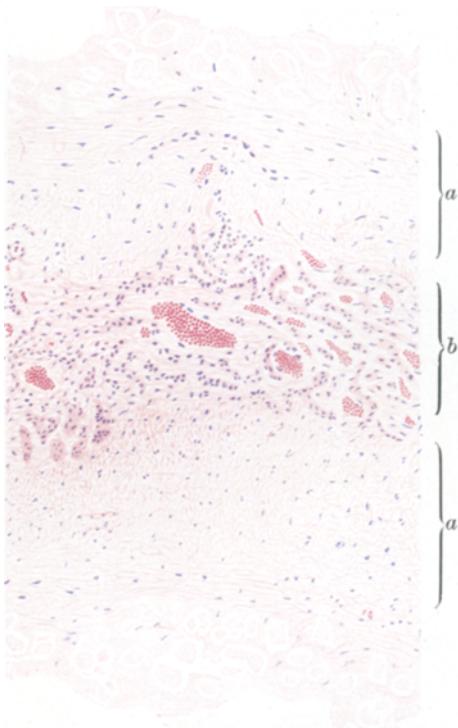


Abb. 2. Rechte Nebenniere. a = Nebennierenrinde durch lockeres Bindegewebe ersetzt; b = atrophische Markzellen mit Vermehrung des Bindegewebes im Mark.

reichen Kernen, die besonders bei Kresylviolettfärbung hervortreten. An anderen Stellen, besonders nach der Basis zu, sieht man cystenähnliche Hohlräume, in deren Umgebung besonders reichlich Gliazellen und Gliafasern liegen. Es handelt sich um Cysten, die offenbar aus Gliaplaques hervorgegangen sind. Auch sonst

sieht man zwischen den Drüsenzellen, besonders an der Spitze des Organs, die Gliazellen, die deutlich von den spezifischen Zellen zu unterscheiden sind. Kalkkonkremente sieht man nur vereinzelt, das Organ konnte ohne Entkalkung geschnitten werden. Bei den spezifischen Zellen lassen sich deutlich die kleineren mehr runden und chromatinreichen Kerne von größeren, bläschenförmigen unterscheiden. Die helleren Zellen sind zwar durchaus in der Mehrzahl, doch sind die dunklen für das fortgeschrittenen Alter immerhin sehr zahlreich. Sie liegen oft in einzelnen Läppchen haufenweise beieinander. Manchmal sieht man helle Kerne, die an einer Seite ihre Begrenzung verloren haben und deren Chromatinmaschen — da an dieser Stelle das Protoplasma fehlt — frei in den Intercellularraum münden. Auch die von *Uemura* beschriebenen hellen kolloidähnlichen Kerneschlüsse sieht man. Das Plasma ist spärlich und zeigt bei Färbung mit polychromem Methylenblau ziemlich grobe Granulierung. In vielen Zellen findet sich ein bräunliches Pigment, das nicht lipoid- und eisenhaltig ist. In dem die Blutgefäße begleitenden Bindegewebe sind auffallend zahlreiche Mastzellen eingelagert. Die Epiphyse ist also sicherlich hypertrophisch. Das ist unter den bisher beschriebenen Fällen von pluriglandulärer Insuffizienz nicht beobachtet worden. Eine Deutung dieses Befundes ist aber bei der Unklarheit der ganzen Frage wohl noch nicht zu geben.

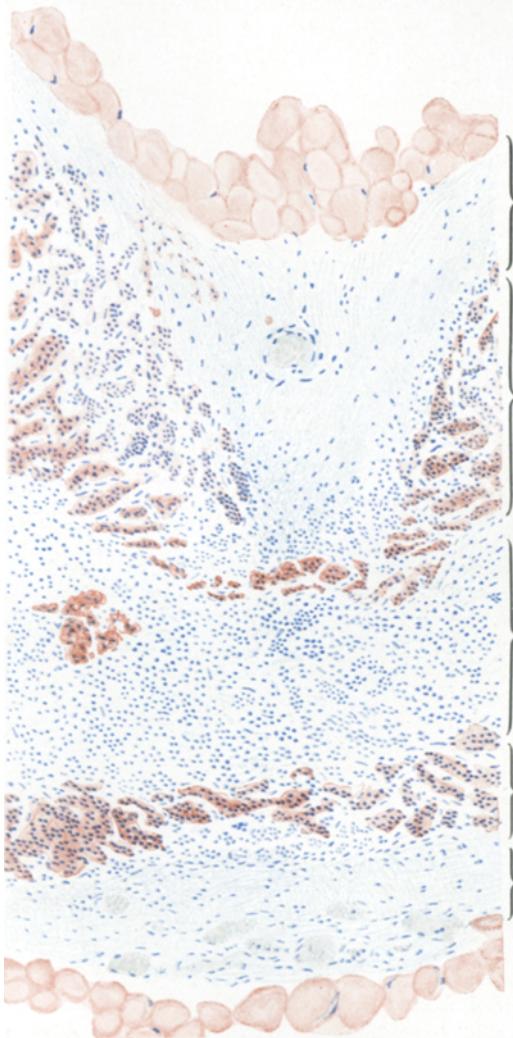


Abb. 3. Linke Nebenniere. *a* = verdickte Kapsel; *b* = atrophische Rinde; *c* = Mark.

reiche Mastzellen eingelagert. Die Epiphyse ist also sicherlich hypertrophisch. Das ist unter den bisher beschriebenen Fällen von pluriglandulärer Insuffizienz nicht beobachtet worden. Eine Deutung dieses Befundes ist aber bei der Unklarheit der ganzen Frage wohl noch nicht zu geben.

Ovarien: Beiderseits von derber, weißer Oberfläche und stark verkleinert. Links 1,78 g und von länglicher Gestalt, rechts 1,52 g. Auf dem Durchschnitt sind die Umwandlungsprodukte der Eifollikel deutlich zu erkennen.

Mikroskopisch: Die Ovarien unterscheiden sich nicht von denen jeder klimakterischen Frau. Man findet reichlich große und kleinere Corpora candidantia, selten ein Corpus fibrosum. Veränderungen im Stroma fehlen. Daß aber die Ovarien vor der Zeit ihre Funktion eingestellt haben, geht hervor aus der frühen Menopause und anatomisch aus der übermäßigen Verkleinerung des Uterus, die man selbst bei Greisinnen so nicht findet, sicherlich nicht nach 5 Jahren zurückliegender Menopause.

Der Gewichtsvergleich mit einer gleichaltrigen und etwa gleichgroßen Frau ergibt folgendes (nach Simmonds, Uemura, Fischer):

	Normal.	Fall H.
Hypophyse	775 mg	220 mg
Epiphyse		500 „
Durchschnitt	209 „	
Höchstgewicht	375 „	
Nebennieren	6 g	3,1 g (zus.)
Ovar	5 g	3,3 g
Schilddrüse	35 g	8,1 g
Gehirn	1250 g	1200 g
Milz	180 g	175 g
Nieren	275 g	193 g
Leber	1525 g	970 g
Pankreas	100 g	56 g

Es ergibt sich also eine bedeutende Verkleinerung von Hypophyse, Schilddrüse, Nebennieren und Ovarien, von Leber, Pankreas und Nieren. Die Epiphyse dagegen ist auffällig vergrößert.

Die mikroskopischen Befunde der übrigen Organe sind folgende:

Uterus: Das Myometrium ist äußerst dünn und enthält verhältnismäßig wenig glatte Muskelzellen. Die Gefäßwandungen sind hyalinisiert. Die schon makroskopisch erkennbaren Hohlräume sind stark erweiterte Venenflechte. Das Bindegewebe der Schleimhaut ist unverändert, die Drüsen sind cystisch erweitert und selten und haben meist mehrschichtiges Epithel. Mammae: Die Drüseneinheiten sind klein, sind aber in ihrer Form gut erhalten, die Ausführungsgänge sind mäßig erweitert, ihr Epithel zweischichtig. Das interacinöse Bindegewebe ist kernarm, Fettgewebe ist spärlich. Das Pankreas hat mäßig atrophisches Drüsengewebe. Das Epithel enthält größere und kleinere Fetttröpfchen, das interacinöse Bindegewebe ist nicht vermehrt. Die Inseln sind anscheinend an Zahl nicht vermindert, von durchschnittlicher Größe und ohne pathologische Veränderungen. Leber: Die Leberläppchen sind ein wenig verkleinert. Die Epithelien enthalten wenig Fetttröpfchen. Das Bindegewebe der Glissonschen Kapsel ist vermehrt und mit knotenförmigen Anhäufungen von einkernigen Zellen durchsetzt. Die Lymphknoten an der Leberpforte enthalten dichtstehende große Follikel mit Keimzentren. Die Reticulumzellen sind hypertrophisch, im Sinne von Rössle-Joshidas wuchern den Reticulumzellen. Der Plasmaleib ist groß und die plasmodiale Verbindung mit den benachbarten Zellen als breite Bänder ausgebildet. Sie sind z. T. in Haufen angeordnet und enthalten dann schwärzliches, eisenfreies Pigment, z. T. liegen sie diffus im Reticulum und sind dann besonders in den zellarmen Keimzentren gut zu unterscheiden. Von den Sinusendothelien sind sie gut zu trennen. Diese Befunde stimmen offenbar überein mit Fahr's Befunden am „Lymphatischen Portalring“. Die Nieren sind nicht verändert. Im Femurmark sieht man neben

den Vorstufen der Leukocyten reichlich Normoblasten. Gehirn: Vereinzelte Gefäße der Stammganglien zeigen in der Intima feinkörnige Kalkeinlagerung. Die Zentren am Boden des 3. Ventrikels wurden, da nur formalinfixiertes Material zur Verfügung stand, nach der von *A. Schultz* angegebenen Methode untersucht: Einbettung in Gelatine, Stufenschnitte, Färben mit Kresylviolett. Gröbere Veränderungen, die auch bei dieser Methode nicht zu übersehen wären, insbesondere Neuronophagie, wurden nicht gefunden. Lipoide Substanzen sind in den Zellen nicht abgelagert, außer Pigmenten, die sich mit Fettfarbstoffen färben. Im Höhlengrau des 3. Ventrikels ist ein kleiner frischer Blutungsbezirk.

Für einen bestimmten Konstitutionstypus, etwa einen Status hypoplasticus, der für verschiedene Blutdrüsenerkrankungen in Anspruch genommen wird, ist nach dieser Beschreibung ein Anhaltspunkt nicht zu finden. Auffallend ist nur die Hyperplasie der Lymphknoten an der Leberpforte, die aber wohl, ebenso wie die Leberveränderung, mit der Erkrankung der Gallenwege in Zusammenhang zu bringen ist.

Die Fälle der älteren französischen Literatur sind durch *Veit* zusammengestellt. In einigen Fällen fehlt die mikroskopische Untersuchung oder die Beschreibung einzelner endokriner Drüsen, so daß sich eine neue Zusammenstellung erübrigt. Eingehende histologische Beschreibungen liegen seitdem vor in den 7 Fällen von *Ponfick*, *Donath-Lampl*, *Veit*, *Maresch*, *Uemura*, *Lindemann*, *Fahr*. Den Fall von *Landsteiner-Edelmann* hat schon *Lindemann* als nicht hierher gehörig gekennzeichnet.

Ponfick fand bei einem 47jähr. Manne Parenchymausfall mit Bindegewebswucherung im Hypophysenvorderlappen und Schilddrüse. Die Nebennieren waren atrophisch, wurden aber nicht mikroskopisch untersucht. Die Hoden sind nicht erwähnt. *Maresch* sah bei einer 33jähr. Frau Sklerose vom Hypophysenvorderlappen — der noch Eosinophile und Basophile enthielt — und der Schilddrüse, Atrophie der Nebennieren und wenige Follikel in den Ovarien. In *Uemuras* Fall war das interstitielle Bindegewebe in der Peripherie des Hypophysenvorderlappens vermehrt, hier waren die granulierten Zellen selten. Die Schilddrüse war stark atrophisch, die Septen z. T. erweitert. In den Epithelkörperchen waren wenig Oxyphile, die Nebennieren waren makroskopisch gut entwickelt, die Hoden zeigten Verödung der Samenkanälchen und Wucherung der Zwischenzellen. *Veit* fand bei einem 38jähr. Manne besonders den Hypophysenlappen und Pars intermedia, sowie den Hypophysenstiel durch Bindegewebe ersetzt, im Vorderlappen fehlten die granulierten Zellen. In der Schilddrüse, die 40 g wog, war das Bindegewebe vermehrt, in der Nebenniere auf Kosten von Rindengewebe. Im Hoden sind die Samenkanälchen verödet. *Donath-Lampl* fand atrophische Nebennieren mit Verbreiterung des interstitiellen Bindegewebes im Mark. In den Ovarien war das Bindegewebe vermehrt, die Primordial- und Reifefollikel fehlten. Es erscheint fraglich, ob dieser Fall eine echte pluriglanduläre Insuffizienz darstellt, da die Schilddrüse kaum, die Ovarien nicht stärker verändert sind, daß es nicht eine sekundäre Veränderung durch einen Morbus Addison sein könnte. *Fahr* sah in der Schilddrüse nur noch wenig atrophische Follikel in kernarmem Bindegewebe. Die Nebennieren waren z. T. atrophisch, das interstitielle Bindegewebe vermehrt. In einem Epithelkörperchen und im Hypophysenvorderlappen waren Zylinderzellenadenome. *Lindemanns* Fall ist hervorzuheben, da hier die betroffenen Blutdrüsen einfach atrophisch waren ohne Bindegewebsvermehrung. In dem atrophischen Vorderlappen fehlten die granulierten Zellen, Pars nervosa und inter-

media fehlten. Schilddrüse, Nebennierenrinde und -mark waren atrophisch, in den Ovarien waren die Primordialfollikel spärlich.

Man kann demnach mit *Lindemann* 2 Formen des pluriglandulären Blutdrüsenausfalls unterscheiden:

Die pluriglanduläre Sklerose und die pluriglanduläre Atrophie. Unter den neueren eingehend beschriebenen Fällen zeigt mein Fall den stärksten Grad der Sklerose sämtlicher bei dieser Krankheit befallenen Blutdrüsen, so daß er als Musterbeispiel der „multiplen Blutdrüsensklerose“ (*Falta*) angesehen und *Lindemanns* Fall von „multipler Blutdrüsensatrophie“ gegenübergestellt werden kann. Da aber auch in den Fällen von „pluriglandulärer Sklerose“ die Bindegewebsentwicklung dem Parenchymausfall nachfolgt, so besteht kein Grund, 2 Formen zu unterscheiden. Das voll entwickelte Bild der pluriglandulären Insuffizienz setzt sich also zusammen aus Schrumpfung von Hypophyse, Schilddrüse, Nebennieren, Keimdrüsen (*Veit, Lubarsch* — von *Zondek* veröffentlicht —, *Lindemann, Held*, wahrscheinlich *Gougerot-Gy*). Am nächsten kommen die Fälle von gleichzeitiger Schrumpfung von Hypophyse, Schilddrüse und Keimdrüse (*Maresch, Fraenkel, Benda* — ebenfalls von *Zondek* veröffentlicht —, wahrscheinlich *Uemura*), in denen die Nebennieren im Gegensatz zu den Prozessen in den übrigen Blutdrüsen höchstens einfach atrophisch, nicht wie die übrigen Drüsen, sklerotisch waren. Ein 3. Fall *Zondeks* zeigt Sklerose von Hypophyse, Nebenniere, Ovarien. Schilddrüsen- und Nebennierensklerose fand *Fahr*. Sklerose von Hypophyse und Schilddrüse bestand in *Ponficks* Fall. Die Epithelkörperchen sind meist arm an Oxyphilen, wirkliche Sklerosierung ist nicht beschrieben. Es kommen also alle möglichen Varianten vor. Die Befunde an den übrigen Organen zeigen einige Regelmäßigkeit: Kleinheit der Baucheingeweide fanden zahlreiche Untersucher, sie ist wahrscheinlich abhängig vom Ausfall der Hypophyse, da *Simmonds* sie bei reiner hypophysärer Kachexie fand. Hochgradige Uterusatrophie beschreiben auch *Lindemann* und *Maresch*, Zahnausfall oder Caries wurde gefunden von *Veit* und *Maresch*. Die klinischen Ausfallserscheinungen werden ebenfalls ziemlich übereinstimmend angegeben, wie *Falta* sie auf die einzelnen Blutdrüsen bezogen hat; eine Regel in ihrem zeitlichen Auftreten besteht nicht.

Man hat diese Krankheit „pluriglanduläre Insuffizienz“ genannt. Die Unbestimmtheit dieser rein klinischen Bezeichnung hat auch den Krankheitsbegriff unklar gelassen. *Claude* und *Gougerot*, die ersten Beschreiber, stellten 3 Möglichkeiten von Blutdrüsenausfall auf: 1. Die monoglanduläre Erkrankung mit sekundärer Atrophie anderer Drüsen, 2. mehrfache Erkrankung mit Vorherrschen einer Drüse, 3. primär mehrfache Erkrankung. Ihre wichtige Unterscheidung von vornherein einfacher oder mehrfacher Erkrankung verwischte *Grasset*, indem er die sekundären Atrophien einbezog und zu dem Urteil kam, daß es nur

pluriglanduläre Blutdrüsenerkrankungen gäbe, weil bei der Korrelation der Drüsen mit innerer Sekretion der Ausfall einer Drüse stets von Veränderungen in anderen Blutdrüsen gefolgt sei. *Falta* hat als erster Autor den Krankheitsbegriff auf seinen ursprünglichen Inhalt zurückgeführt. Er unterschied 1. die multiple Blutdrüsensklerose, 2. die pluriglandulären Syndrome. Diese Begriffbestimmung, die die sekundären Atrophien grundsätzlich ausschließt, scheint mir die zweckmäßigste zu sein, weil sie eindeutig das Wesentliche, nämlich die primäre Mehrfältigkeit des Blutdrüsenausfalls ausdrückt und die Grenzen z. B. gegenüber der hypophysären Kachexie festlegt, und deutlich unterscheidet zwischen klinischen Ausfallserscheinungen mehrerer Drüsen — die auch ohne anatomisches Substrat (z. B. *Biedls* pluriglanduläre „Syndrome“ in der Pubertät) oder als Folge einfacher sekundärer Atrophie auftreten können — und der echten „pluriglandulären Insuffizienz“, deren zwei entscheidende Merkmale nach dieser Definition *Faltas* sind: 1. Die Gleichartigkeit der anatomischen Veränderungen (*Lindemann*), also entweder multiple Atrophie oder multiple Sklerose, 2. der mehr oder weniger gleichmäßige Parenchymausfall in den betroffenen Drüsen, die auf einen gleichzeitigen Krankheitsvorgang schließen lassen.

Diese Begriffsbestimmung setzt meines Erachtens allerdings schon bestimmte Vorstellungen von der Krankheitsentwicklung voraus, die noch zu beweisen sind. Zwei Anschauungen über die Pathogenese stehen einander gegenüber: Ist die pluriglanduläre Insuffizienz — wie der Einfachheit halber weiterhin gesagt sei — eine genuine Systemerkrankung in dem eben entwickelten Sinne (*Lindemann*, *Biedl* u. a.) oder eine pluriglanduläre Erkrankung, die von einer Drüse ausgeht und infolge der Blutdrüsenerkrankungen andere Drüsen mit einbezieht. So soll die Hypophyse im Vordergrund stehen (nach *Veit* u. a.) wegen der Ähnlichkeit mit der hypophysären Kachexie oder die Schilddrüse (*Fahr*), weil sie in fast allen Fällen mitbeteiligt ist. Eine Entscheidung dieser Frage ist meines Erachtens sehr wohl möglich, kann aber ein wichtiges Problem der Blutdrüsenerkrankung nicht unberührt lassen: Die morphologischen Korrelationen der endokrinen Drüsen. Die histologischen Veränderungen bei der pluriglandulären Insuffizienz sind zu vergleichen mit den allgemeinen Erfahrungen über sekundäre Atrophie, die nach Ausfall einer primär erkrankten Drüse in anderen Blutdrüsen auftreten. Und zwar muß sich dieser Vergleich beziehen auf die Zahl der erkrankten Drüsen wie auf den histologischen Charakter der Atrophie. Man muß also die Folgezustände in den anderen Blutdrüsen bei den verschiedenen Ausfallskrankheiten jeder einzelnen Blutdrüse zusammenfassen, z. B. für die Hypophyse: die sekundären Atrophien nach Nanosomia pituitaria, Dystrophia adiposogenitalis, Cachexia hypophyseopriva und nach experimenteller Ausschaltung. Diese Darstellung der morpho-

logischen Korrelationen, die auch als selbständige Systematik nicht wertlos sein dürfte, soll im folgenden geleistet werden:

Frühzeitiger Ausfall des Hypophysenvorderlappens macht das Krankheitsbild der Nanosomia pituitaria. In der Literatur findet man 9 durchuntersuchte Fälle (*Simmonds, Kraus, Kon, Benda, Erdheim, Nonne, Priesel, Zöllner, Nazari*). Die Schilddrüse ist in allen 7 Fällen, in denen sie erwähnt wird, atrophisch (in *Simmonds* Fall wiegt sie nur 2 g). Histologisch findet man einfache Atrophie ohne Strukturänderung (*Simmonds, Kraus, Kon*), aber auch Verbreiterung des interstitiellen Bindegewebes. Sonstige interstitielle Prozesse werden nicht erwähnt. Auch die Nebennieren sind in den meisten Fällen — natürlich auf die zwerghafte Größe bezogen — klein, es handelt sich um einfache Atrophie. Über die Keimdrüsen liegen in 7 Fällen Angaben vor; 3 mal entsprach der Hoden kindlichen Verhältnissen, in 3 anderen Fällen fanden sich degenerative Vorgänge, die denen bei *Dystrophia adiposo-genitalis* entsprechen. (Beginnende bindegewebige Umwandlung der Kanälchen, Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes, Schwund der Leydig'schen Zwischenzellen.) Der von der Hypophyse ausgehende Bildungsreiz hat also für die Reifung oder sogar für die Erhaltung des unreifen Keimgewebes nicht genügt. Die Ovarien zeigen (*Kraus*) degenerative Prozesse (abgestorbene Eizellen in vielen Follikeln, sonst keine Veränderungen). Beim Erwachsenen führt der Vorderlappenausfall zur *Cachexia hypophyseopriva*. In der deutschen Literatur habe ich 17 anatomisch beobachtete Fälle gefunden (*Faltas* Beobachtung 45, vor *Simmonds* Beschreibung veröffentlicht, bietet ein typisches Bild). *Jaffes* Fall, von *Hirsch* fälschlich als anatomische pluriglanduläre Insuffizienz beschrieben, ist nach dem klinischen Verlauf und auch anatomisch hierzu zu rechnen. Bei dieser Erkrankung sind — wahrscheinlich weil es eine Erkrankung der Erwachsenen ist — die sekundären Atrophien weniger konstant. Die Schilddrüse wird 15 mal erwähnt. 3 mal ist sie normal, 1 mal wenig vergrößert bei histologischer Intaktheit, 2 mal wurde Struma gefunden, in 2 Fällen war die Schilddrüse einfach atrophisch ohne histologische Veränderung. In 6 Fällen bestanden neben der Atrophie interstitielle Prozesse (Lymphocyteninfiltration, 3 mal auch Bindegewebzunahme). Die Nebennieren, in 13 Fällen untersucht, waren 2 mal unverändert. In allen übrigen Fällen bestand einfache Atrophie vorwiegend der Rinde. Die Keimdrüsen sind 13 mal erwähnt. In einem Fall sind sie normal, 3 mal klein, aber histologisch unverändert, 3 mal atrophisch ohne nähere Angabe. In den übrigen Fällen findet sich das übrige Bild der sekundären Atrophie: Bindegewebige Umwandlung der Kanälchen, Vermehrung des interstitiellen Gewebes, fortschreitender Schwund der Leydig'schen Zwischenzellen. Die Ovarien zeigen, soweit sie betroffen sind, degenerative Erscheinungen (fehlende Graafsche Follikel, „fibröse Entartung“ [*Jacob*].)

Bei der hypophysären Kachexie sind also folgende Veränderungen in den abhängigen endokrinen Drüsen, sofern sie überhaupt beteiligt sind: In der Schilddrüse überwiegend relative, ausnahmsweise absolute Bindegewebzunahme, in den Nebennieren regelmäßig einfache Atrophie, wie besonders zu betonen ist, in den Keimdrüsen degenerative Störungen.

Dystrophia adiposo-genitalis: Unter den letzthin von *Gotthlieb* zusammengestellten Fällen werden 35 mal die übrigen endokrinen Drüsen erwähnt. 12 mal ist die Schilddrüse als atrophisch, klein oder hypoplastisch geschildert, in 9 Fällen bestand Struma. Dabei waren die Bedingungen der Schilddrüsenatrophie übereinstimmend mit denen der Keimdrüsendiffektions, so daß die Frage der Pathogenese der *Dystrophia adiposo-genitalis* außer Betracht bleiben kann, zumal da nach *Berblinger* in dem System Hypophyse-Zwischenhirn die Hypophyse die höhere Bedeutung hat. Die älteren Fälle sind nur selten histologisch untersucht. Aber nur *Launois* und *Rathier* beschreiben eine Bindegewebsverdichtung der Schilddrüse. In den mir

zugänglichen Fällen der neueren Literatur, in denen die übrigen Blutdrüsen histologisch untersucht waren, handelt es sich meist um einfache Atrophie (*Gottlieb* 3 Fälle, *v. Miller*, *Reinhardt*, *v. Eiselsberg*), wahrscheinlich hierhergehörend auch *Erdheims* Untersuchungen am Material der Wiener Sammlung). Vereinzelt werden auch interstitielle Prozesse beschrieben, nämlich Bindegewebsszunahme mit Rundzellinfiltraten (*Erdheim*, *Morgenstern*), wobei nicht sicher zu sagen ist, ob es sich um wirkliche oder nur relative Zunahme handelt. Die Nebennieren sind in 30 Fällen 9 mal atrophisch, 4 mal hypertrophisch. Histologisch fanden nur *Reinhardt* und *v. Miller* geringfügige gleichmäßige Zunahme des interstitiellen Bindegewebes, ein Vorgang, der keinen Vergleich mit den Veränderungen bei pluriglandulärer Insuffizienz zuläßt. Die Keimdrüsen sind ständig verändert, *Berblinger* hat die histologischen Prozesse kritisch dargestellt und die neueren Untersucher stimmen völlig mit seiner Beschreibung überein. Die Kanälchen sind bindegewebig umgewandelt, das Keimgewebe ist mehr oder weniger degeneriert und die Spermio- genese hört auf. Das interstitielle Bindegewebe ist vermehrt, die Zwischenzellen fehlen mehr oder weniger (mangelnde Regeneration nach *Kytle*). Die Ovarien sind cystisch degeneriert (*Fischer*) oder enthalten wenig Primordial- und Reifungsfollikel (Wurmbrand). Es besteht also völlige Übereinstimmung mit der Veränderung bei hypophysärer Kachexie und auch pluriglandulärer Insuffizienz.

Mit den bisherigen Befunden stimmen die Exstirpationsergebnisse von *Ascoli* überein. Meist gehen die Tiere bekanntlich schnell ein. Nur von *Aschner* wird die Lebenswichtigkeit der Hypophyse bestritten. *Ascoli* fand bei längerer Lebensdauer — die also auf zurückgebliebenen Hypophysenresten beruhen muß — die Schilddrüse einfach atrophisch, auch an den Nebennieren atrophische Prozesse und an den Keimdrüsen Zeichen mangelnder Reife.

Die einzige ständige korrelative Veränderung bei Hypophysenausfall ist also die Keimdrüsendegeneration. Schilddrüse und Nebennieren sind nur in dem geringen Teil der Fälle atrophisch, und da oft angegeben wird, daß alle Organe der Bauchhöhle verkleinert sind [in auffälligem Gegensatz zu der Fettanhäufung (*Kraus*)], so handelt es sich möglicherweise nur um eine allgemeine Körperabhängigkeit von der Hypophyse.

Für die Beziehungen der Schilddrüse kommen folgende Ausfallskrankheiten in Frage: 1. die angeborene Thyreopathie, 2. das juvenile Myxödem, 3. der sogenannte sporadische Kretinismus, 4. der endemische Kretinismus, 5. die operative Ausschaltung, 6. der Tierversuch.

In der Literatur finden sich etwa 20 Fälle von *angeborener Thyreopathie* bzw. Hypoplasie. Die älteren von *Schilder* zusammengestellten Fälle sind nur z. T. durchuntersucht. Von 9 Fällen zeigten 6 keine Veränderung der Hypophyse. Hyperplasie der Hypophyse beschreiben *Mc. Callum* und *Fabyan*, *Aschoff*, *Rössle*, *Comte*. Die cellulären Veränderungen bestehen in Vermehrung und Vergrößerung der Hauptzellen, die nur mit geringfügigen Abweichungen den Schwangerschaftszellen gleichen (*Mc. Callum*, *Fabyan*, *Schilder*). *Rössle* fand reichlich Hauptzellen, die außerdem zwei abgegrenzte Strumen bildeten. Andere Untersucher fanden keine Abweichungen (*Schultz*, *Ungermann*, *Muratow*, *Marchand*, *Bernheim-Karrer*). Die Nebennieren waren in allen Fällen, soweit ich sehe, unverändert, ebenso die Keimdrüsen. *Myxoedema infantum et adultorum*: Die Systematik ist nach dem Vorgang von *Ord* und nach den Untersuchungen der englischen Myxödemkommission durch *Pineles*, *Siegert*, *Thomas* geklärt. Während *Pineles* ein kindliches Myxödem erst nach dem 5. Lebensjahr anerkennt, weil erst dann die angeborene Thyreopathie auszuschließen sei, betont *Siegert* die von *Hochsinger* in einem Falle

nachgewiesene Möglichkeit, daß eine post- oder pränatale Schädigung der Schilddrüse zum Myxödem führen könne. Nach *Wieland* aber sind von diesem infantilen Myxödem (1923) keine Sektionsbefunde vorhanden. Die Genese des Myxoedema adultorum wird wegen ihrer Bedeutung für die Erklärung der pluriglandulären Insuffizienz weiter unten besprochen. Hier sind nur die Folgezustände zu erörtern: In der Hypophyse kommt es zu mehr oder minder charakteristischen Veränderungen. In den Fällen, in denen die Hypophyse erwähnt wird, ist sie fast regelmäßig vergrößert (*Ponick, Broyce-Beadles, Berblinger, Abrikosoff*). In einer eigenen Beobachtung von Myxödem beim Manne war die Hypophyse von normalem Gewicht und histologischem Verhalten. Die Veränderung der zelligen Zusammensetzung ist hier sonst ziemlich charakteristisch: Die Hauptzellen sind vergrößert, vermehrt (*Berblinger, Broyce-Beadles*) und syncytial angeordnet. Nur einmal war die Hypophyse klein, aber auch hier waren die Hauptzellen in der Mehrzahl, Veränderungen, die nach *Berblinger* denen bei Schwangerschaft gleichen und die denen bei Thyreoplasie durchaus entsprechen. Nur *Abrikosoff* sah in der stark vergrößerten Hypophyse die chromophilen Zellen stärker vermehrt. Im ganzen sind die Veränderungen aber so charakteristisch, daß *Berblinger* — bei Ausschluß der Schwangerschaft — aus der Hypophyse die Hypothyreose diagnostizieren will. Er fand auch bei operativem Defekt diese Veränderung. In Analogie zu den „Schwangerschaftsveränderungen“ bei Witte-Peptoneinspritzung hält *Berblinger* es für wahrscheinlich, daß die Hauptzellhyperplasie durch die Veränderung des Eiweißstoffwechsels bedingt sei. Das würde bedeuten, daß es sich um keine interrelative Drüsenbeziehung handeln würde. Die Ovarien — es handelt sich ja fast ausschließlich um Frauen — zeigen nur geringfügige atrophische Vorgänge, wie Follikelzysten, Verminderung der Graafschen Follikel. Dementsprechend ist nach *Falta* die Konzeption möglich. Auch in dem eigenen Fall, der als männliches Individuum eine Seltenheit darstellt, waren die Hoden unverändert und die Zeugungsfähigkeit erhalten. Die Nebennieren sind ebenfalls fast stets normal (*Berblinger, Ceelen, Ponick*, eigener Fall). *Kretinismus*: Unter der Annahme, daß die Hypothyreose im Krankheitsbild des Kretinismus eine wesentliche Rolle spielt, können auch die sekundären Veränderungen in den übrigen Drüsen mit herangezogen werden. Vergrößerung der Hypophyse fanden *de Coulon, Bourneville-Bricon, Brauchli*. In anderen Fällen aber war sie unverändert (*Schlagenhaufer*) oder sogar verkleinert (*Schönemann*). Die zellige Zusammensetzung war in Übereinstimmung mit den übrigen Hypothyreosen meist nach der Seite der Hauptzellen verschoben (*Schönemann, Brauchli*), die teilweise sogar knöpfchenförmig vermehrt sind (*Brauchli*). Auch schon bei der endemischen Struma werden ähnliche Veränderungen beschrieben, nämlich Hypophysenvergrößerung (*Schönemann, Comte, Brauchli*), dagegen weniger regelmäßig die cellulären Veränderungen (*Brauchli*). Die Keimdrüsen zeigen bei Kretinismus Degeneration des Keimepithels und mangelhafte Keimreifung (*Langhans, Nièpce, Maffeo, Stahl*). Immerhin sind die Kretinen zeugungs- und gebärfähig. Nach operativer Entfernung sah *Berblinger* Vergrößerung der Hypophyse und Hauptzellenvermehrung, *Schönemann* dagegen Vermehrung der Chromophilen in dem außerordentlich vergrößerten Organ. Bei *experimenteller Schilddrüsenausschaltung* ist nach übereinstimmendem Urteil fast sämtlicher Beobachter die Hypophyse vergrößert. Auch die Vermehrung und Vergrößerung der Hauptzellen (*Rogowitsch, Stieda* u. a.), die manchmal den Kastrationszellen ähnlichen Gebilde (*Cimoroni*), sind eine Bestätigung der menschlichen Pathologie. *Almagia* nur fand die Chromophilen vermehrt. Auch die Keimdrüsen (Literatur siehe bei *Biedl*) sind nach Thyreidektomie degenerativ verändert und entsprechen in dem völligen Fehlen von interstitiellen Prozessen den Befunden in der menschlichen Pathologie. Die Nebennieren sind dagegen meist vergrößert.

Der Schilddrüsenausfall wirkt also auf dieselben endokrinen Drüsen zurück wie der Hypophysenausfall, aber in geringerem Maße und in anderer Art. Die Keimdrüsenstörung ist bei Schilddrüsenausfall gering und zeigt nie interstitielle Prozesse. Die Nebennieren sind meist unverändert, nur bei Exstirpation hypertrophisch. Auch im wechselseitigen Verhältnis hat die Hypophyse eine höhere Wertigkeit; Hypophysenausfall führt auch oft zu mehr oder weniger weitgehender Schilddrüsenatrophie, während die Hypophyse umgekehrt meist hypertrophiert, also in ihrer Funktionsfähigkeit nicht von der Schilddrüse abhängig ist. Wenn man mit *Rössle* eine Surrogathypertrophie annimmt, was allerdings von anderer Seite (*Falta, Berblinger* u. a.) bestritten wird, nach klinischen Erfahrungen über die wahrscheinlich einfache chemische Natur der Hormone (*Biedl*) aber nicht ganz ausgeschlossen erscheint (s. *Hirsch*), so wäre die Hypophyse zur Übernahme der Schilddrüsenfunktion imstande, nicht aber umgekehrt. Nie führt der Schilddrüsenausfall in den übrigen Blutdrüsen zu bindegewebiger Umwandlung.

Die Ausfallskrankheit der Nebennieren, der Morbus Addison, ist in seiner Pathogenese noch unklar: Den Fällen von reiner Rindenzerstörung (*Karakascheff, Fahr, Rössle* u. a.) gegenüber weist *Wiesel* auf die Bedeutung des chromaffinen Systems hin, dessen Schädigung die Erklärung geben könnte für manche Fälle von Morbus Addison ohne erkennbare Nebennierenveränderung. *Biedl* und andere Forscher stehen auf dem Standpunkt, daß eine Störung in den noch nicht bekannten Beziehungen beider Systeme die Grundlage des M. Addison sei. Demnach darf für diese Untersuchung die Nebenniere als einheitliches Organ genommen werden. Die Folgezustände des Nebennierenausfalls auf die übrigen Blutdrüsen sind gering und beschränken sich nach den bisherigen Untersuchungen auf Keimdrüsen und Schilddrüse.

Atrophie der Keimdrüsen ohne histologische Veränderung beschrieben *Falta, Karakascheff*. In einer Anzahl von Fällen werden auch histologisch atrophische Vorgänge: Mangelhafte Keimreifung, stellenweise undifferenziertes Keimepithel und degenerative Prozesse: Hyalinisierung und Obliteration von Harnkanälchen, Verminderung von Zwischenzellen beschrieben (*Huebschmann, Lucksch, Kyrie*). Die meisten Untersucher dagegen fanden keine Veränderungen (*Löffler, Simmonds, Hornowsky, Roloff, Hedinger, Oberndorfer*). Sekundäre Veränderungen in den Keimdrüsen sind also geringfügig und selten. Die Schilddrüse ist häufig verkleinert (*Karakascheff, Huebschmann, Löffler*). In einem Falle *Sternbergs* war sogar das interstitielle Bindegewebe vermehrt. Andere Untersucher fanden strumöse Veränderungen (*Löffler, Hedinger*). Die Hypophyse wird nur spärlich erwähnt und dann von fast allen Untersuchern im wesentlichen unverändert gefunden (*Rössle, Fahr, Huebschmann* u. a.). In der französischen Literatur (zitiert nach *Rössle*) finden sich Angaben über Hypophysenhypertrophie oder gleichzeitige Hypertrophie von Schilddrüse, Hypophyse und Thymus. Aber das sind sicher Ausnahmen.

Daß es sich bei diesen Folgezuständen um interrelative Wirkungen handeln könnte, ist höchst unwahrscheinlich. Nach *Stieves* und *Stefkos*

Untersuchungen ist das Keimepithel außerordentlich empfindlich gegenüber exogenen und endogenen Einflüssen. Beim Morbus Addison aber findet man Anämie, meist Störung der Kreislauforgane und Erscheinungen, die als Intoxikation nach Rinden ausfall gedeutet werden. Es liegt bei der Inkonstanz der Befunde daher näher, sie auf die Krankheit an sich zu beziehen. Der M. Addison ist also die reinste Form einer monoglandulären Erkrankung. Der morphologische Zustand der Nebennieren ist zwar — wenn auch nicht obligat — durch Schilddrüse und Hypophyse bedingt, aber das gilt nicht umgekehrt. Diese Anschauung wird auch nicht durch das gleichzeitige Vorkommen von M. Addison und M. Basedow erschüttert. *Hornowsky* fand in der 43 g schweren Schilddrüse mehrere Adenome vom Aufbau der Basedowschilddrüse (Epithelsprossung, Desquamation und Kolloidverflüssigung). Abgesehen von diesem Falle sind 4 Fälle von klinisch sicherem M. Basedow bei gleichzeitigem M. Addison durch die Sektion bestätigt (*Rössle*, der auch einen Fall aus der französischen Literatur anführt, *Benda, Hedinger*). Man kann dieses Zusammentreffen einer Überfunktion mit einer Ausfallskrankheit natürlich nicht mit der pluriglandulären Insuffizienz vergleichen.

Die Keimdrüsen, von denen die ältesten Erfahrungen über humoral vermittelte Formungsreize überhaupt ausgingen, bringt für die Erkenntnis der anatomischen Blutdrüsenbeziehungen noch wenig Sektionserfahrungen.

Beim angeborenen wie erworbenen *Eunuchoidismus* kommt es, soweit die geringen Sektionserfahrungen ein Urteil erlauben, zu charakteristischen Veränderungen in der Hypophyse: Die Chromophilen sind vermindert, dagegen treten zahlreiche eosinophile, aber nicht granulierte Zellen auf, die den Schwangerschaftszellen gleichen (*Garfunkel*, 2 Fälle). *Berblinger* findet nur reichlich Kolloid in der Pars intermedia, wodurch das Übergewicht zu erklären ist, das auch *Garfunkel* in einem Falle fand. In den weiter zurückliegenden Fällen sind nach *Garfunkels* Angaben die übrigen endokrinen Drüsen nicht untersucht. In dem von *Krisch* beschriebenen Falle (zitiert nach *Garfunkel*) waren die übrigen Drüsen im wesentlichen unverändert. Die Schilddrüse ist in den untersuchten 3 Fällen (*Garfunkel, Berblinger*) verkleinert ohne Strukturänderung. Auch *Tandler* und *Grosz*, sowie *Koch* fanden bei den Skopzen durchweg, *Krisch* in einem seiner klinisch beobachteten Fälle deutliche Verkleinerung der Schilddrüse. Die Nebennieren sind nur in einem Falle *Garfunkels* verkleinert und das Bindegewebe zwischen den Säulen der Zona fasciculata vermehrt. Auch Degeneration von Rindenzellen mit Lymphocyteninfiltration und Neubildung von Rindengewebe kommt vor.

Der *angeborene Ausfall* der Keimdrüsen — erst die neuere Literatur enthält 2 sichergestellte und durchuntersuchte Fälle, während die früher beschriebenen Fälle bestritten werden — führt ebenfalls zu Rückwirkungen nur auf die Hypophyse: Sie ist normal groß, die charakteristische Veränderung ist das Überwiegen der Eosinophilen (*Randerath, Olivet*). Auch die Hauptzellen sind reichlich, in *Olivets* Falle zu einem Knoten angeordnet. Die Basophilen dagegen sind spärlich, ein Befund, der die Ansicht *Berblingers* von der Bedeutung der Basophilen für die Geschlechtstätigkeit stützen würde. Ähnliche celluläre Veränderungen findet man bei der *operativen Ausschaltung*: *Jutaka Kon* beschreibt in der meist ver-

größerten Hypophyse eine Zunahme und Vergrößerung der Eosinophilen. Dasselbe fand *Rössle* in zahlreichen Fällen. Er bemerkt die Entstehung der Eosinophilen aus den Hauptzellen an zahlreichen Übergangsbildern. Daß *Rössle* die Veränderungen nicht konstant fand, führt *Olivet* auf das spätere Alter, in dem die Kastration erfolgte, zurück. Nach *Kolde* ähnelt auch die Involutionshypophyse der Kastrationshypophyse, obwohl die Ovarialtätigkeit in der Involutionsphase keineswegs völlig aufhört. Im großen und ganzen entsprechen die *Tierversuche* diesen Befunden. *Fichera, Cimoroni, Goldstein* u. a. (zitiert nach *Biedl*) fanden Vermehrung der Eosinophilen. Andere Untersucher, *Zacherl, Schleidt* (angeführt nach *Olivet*) fanden reichlich Zellen, die den Hauptzellen nahestehen.

Man findet also bei Ausfall der Keimdrüsen Vermehrung der Hauptzellen (einzelne Tierversuche, angeborenes Fehlen der Eierstöcke, wenn auch hier an 2. Stelle stehend). Weiter findet man Übergangszenellen, die zwischen Hauptzellen und Eosinophilen stehen. (Kastration: *Rössle*, Eunuchoidismus: *Garfunkel*). In besonderem Maße sind die Eosinophilen aber vermehrt (Kastration, die meisten Tierversuche). Nach der allgemeinen Anschauung, daß die Eosinophilen aus den Hauptzellen hervorgehen, würde also kein grundsätzlicher Unterschied zwischen den Hypophysenveränderungen der einzelnen Ausfallserkrankungen bestehen. Die Tatsache, daß die schwangerschaftszellähnliche Umwandlung der Hypophyse auch bei Schilddrüsenausfall vorkommt, spricht gegen die Annahme einer direkten interrelativen Abhängigkeit der Hypophyse von den Keimdrüsen. Celluläre Umwandlung der Hypophyse kann offenbar unter mannigfachen Bedingungen entstehen. Das spricht aber auch gegen *Garfunkels* Annahme einer selbständigen Bedeutung der Hypophyse beim Eunuchoidismus, insofern in ihrer Umwandlung die Fetsucht, der „Feminismus“ und die „Hypotrichose“ begründet sein soll.

Die vorstehende Untersuchung hat zusammengefaßt folgende Ergebnisse: Nebennieren- und Keimdrüsenausfall sind wesentlich monoglanduläre Erkrankungen. Der Schilddrüsenausfall führt zu Hypophysenveränderungen, die eher als Hypertrophie aufzufassen sind, während die Hypophyse bei der pluriglandulären Insuffizienz gerade mit am häufigsten atrophisch ist, so daß den Theorien, die den Anfang der pluriglandulären Insuffizienz in der Schilddrüsenvveränderung sehen (*Fahr, Gandy*), von vornherein aller empirische Boden entzogen wird. Es wäre also nur denkbar, daß der Hypophysenausfall der Ausgangspunkt einer pluriglandulären Insuffizienz wäre. Die Zahl der sekundär erkrankten Drüsen erlaubt diese Annahme: Bei primärem Hypophysenausfall können Schilddrüse, Nebennieren und Keimdrüsen atrophisch sein. Der histologische Charakter der sekundären Atrophie aber läßt diese Hypothese nicht zu. Die Keimdrüsenvveränderung zwar verläuft bei sekundärre Atrophie durch Hypophysenausfall unter demselben Bilde wie bei pluriglandulärer Insuffizienz. Die Nebennieren dagegen, die bei Hypophysenausfall ohne Strukturveränderung atrophieren, sind bei der pluriglandulären Insuffizienz so völlig verändert, sogar umgebaut,

wie in meinem Fall, daß eine sekundäre Atrophie auszuschließen ist (wobei von Mengenunterschieden der Atrophie ganz abgesehen ist). Die Schilddrüse ist bei sekundärer Atrophie ebenfalls meist rein atrophisch, zeigt höchstens relative Verbreiterung des Zwischengewebes, wenn sie überhaupt bei Hypophysenausfall betroffen ist, während sie bei ausgeprägter pluriglandulärer Insuffizienz mehr oder weniger sklerosiert ist und — wie in meinem Falle — nicht nur verbreiterte Septen, sondern herdförmig an Stelle von atrophierendem Parenchym neugebildetes Bindegewebe zeigt. Gegen die Entwicklung einer pluriglandulären Insuffizienz aus dem Hypophysenausfall spricht somit alle Erfahrung über sekundäre Atrophie und auch wo es sich um echte pluriglanduläre einfache Atrophie handelt, wie im Falle *Lindemanns*, ist die gleichartige und mehr oder weniger gleichmäßig — und zwar in *Lindemanns* Fall hochgradig — fortgeschrittene Atrophie nicht zu vergleichen mit der sekundären Atrophie. Gegen die Hypothese einer interrelativen Erkrankung, abhängig vom Hypophysenausfall, sprechen noch andere anatomische und klinische Gründe:

1. Es gibt mindestens einen Fall von pluriglandulärer Insuffizienz ohne Hypophysenausfall (*Fahr*). 2. Der Prozeß in der Hypophyse steht durchaus nicht im Vordergrunde, in einigen Fällen steht er sogar eher hinter den Veränderungen in den anderen Drüsen zurück (Fälle *Veit*, *Uemura*). 3. Klinisch setzen die Ausfallserscheinungen sämtlicher Drüsen — wenigstens in meinem Falle — ziemlich gleichzeitig ein. 4. Hochgradige Ausfallserscheinungen kommen bei sekundärer Atrophie kaum vor. Daß die Korrelationen der Blutdrüsen den Prozeß beschleunigen, kann nicht bestritten werden, die eigentliche Ursache für die Mehrfältigkeit des Prozesses sind sie nicht. Daraus geht auch die Zweckmäßigkeit der vorweggenommenen Begriffsbestimmung hervor, durch die allein die pluriglanduläre Insuffizienz begrifflich scharf von der hypophysären Kachexie abzugrenzen ist, wenn es auch Übergangsbilder geben mag, die sich nicht sicher einordnen lassen.

Auch über die Ursache besteht keine Übereinstimmung. Die unmittelbare Ursache der Blutdrüsenschrumpfung wurde gesucht in Infektionskrankheiten (*Gougerot-Gy*, *Josserand*), in Tuberkulose (*Poncet-Leriche*), in Lues (*Rathery*, *Lindemann*), in Alkohol (*Claude-Gougerot*). Die Annahme einer eigenartigen „chronischen Entzündung“ (*Hirsch* u. a.) ist gegenstandslos. Nur *Bianchi* fand eine gummöse Hypophysitis. Da in vielen Fällen, auch in meinem, keine äußere Einwirkung vorliegt, so stehen die meisten Untersucher auf dem Standpunkt, daß eine konstitutionelle Grundlage anzunehmen ist. *Falla* vermutet wie *Claude-Gougerot* eine angeborene Schwäche des Blutdrüsensystems, so daß eine verhältnismäßig geringe Schädigung zur Degeneration führt. *Curschmann* spricht von „Blutdrüsenschwächlingen“, und auch *Donath* und *Lampl* nehmen eine

konstitutionelle Grundlage an. Der anatomische Beweis von konstitutioneller Minderwertigkeit ist schwierig. *Wiesel* hat eine bindegewebige Diathese auch für die pluriglanduläre Insuffizienz angenommen. Diese Ansicht trifft aber nicht zu, denn aus der Beschreibung geht hervor, daß die Bindegewebsentwicklung nur sekundäre Bedeutung hat und aus *Lindemanns* Fall von einfacher Atrophie geht mit Sicherheit hervor, daß primär das Epithel zugrunde geht. Ob ein derartiger Gewebsuntergang durch Toxine von Tuberkelbacillen oder Spirochäten verursacht werden kann (*Lindemann*), ist unbewiesen, jedenfalls läge dann — bei der Häufigkeit dieser Krankheiten und der Seltenheit von degenerativen Veränderungen der endokrinen Drüsen — eine besondere Empfindlichkeit der endokrinen Drüsen vor. In meinem und *Mareschs* Falle ging das Gewebe zugrunde nach Schwangerschaft, die bekanntlich an die endokrinen Drüsen besondere Anforderungen stellt. Daß diese Anforderungen nicht — wie normal — erfüllt wurden, sondern zur Atrophie des Gewebes führten, ist meines Erachtens ein Beweis für konstitutionelle Minderwertigkeit, ebenso wie die mögliche Anfälligkeit gegenüber Toxinen.

Durch einen Analogieschluß läßt sich die konstitutionelle Bedingtheit der pluriglandulären Insuffizienz weiter sichern. Es gibt nämlich in jeder einzelnen Blutdrüse Gewebsuntergang mit Bindegewebsersatz, der den histologischen Veränderungen bei der pluriglandulären Insuffizienz völlig entspricht und dessen konstitutionelle Bedingtheit aus anderen Gründen hervorgeht.

Bei der hypophysären Kachexie fanden *Simmonds* u. a. in mehreren Fällen, besonders bei Frauen, eine bindegewebige Umwandlung des Vorderlappens, die *Simmonds* auf eine Embolie zurückführt. Tatsächlich fand auch *Merkel* in einem Fall von Puerperalsepsis einen anämischen Infarkt fast des gesamten Vorderlappens. Nur ein kleiner Rest war am Rande erhalten, der Hauptteil war im ganzen nekrotisch. *Simmonds* selbst rechnet den Vorderlappen zu den Organen mit funktionellen Endarterien. In fast allen Berichten wird nun betont, daß sich überall verstreut über den fibrösen Vorderlappen noch erhaltene Parenchymreste befinden. Das stimmt schlecht überein mit der Annahme einer Embolie, bei der man annehmen müßte, daß ein von einer funktionellen Endarterie versorger Bezirk eben völlig ausgefallen wäre, wie es *Merkel* beschreibt. Es ist meines Erachtens daher eher wahrscheinlich, daß es sich bei einigen dieser Fälle um einen primär degenerativen Zustand handelt, da für eine Entzündung kein Anhaltspunkt vorliegt. Z. B. für die Fälle *Erdheims* und *Hueters* ist diese Entstehungsweise wahrscheinlich. In *Hueters* Fall waren „vom Parenchym nur in der subkapsulären Schicht und im Innern des Organs schmale Züge atrophischen Gewebes enthalten“. An den Gefäßen sah er keine Anzeichen einer Embolie, für eine bestimmte Ursache ergibt die Vorgeschichte keinen Anhalt. Auch nach *Schmorl* kommen im „Hypophysenvorderlappen interstitielle Bindegewebswucherungen auch sonst (d. h. auch ohne Lues) vor. Nicht selten ist das neugebildete Bindegewebe hyalin degeneriert.“ *Fraenkel* fand in 18 Fällen indurative Prozesse, die „dreimal stark an die v. Hansemannsche Pankreascirrhose erinnerten“. *Schmorl* fand außerdem „recht häufig Induration der bindegewebigen Septen, teils mit, teils ohne Wucherungsscheinungen“. In einer eigenen Beobachtung war im Vorderlappen ein kleiner als großer Herd aus

lockerem kernarmem Bindegewebe ohne Entzündungsscheinungen zu sehen. Eine Hypophysitis, ähnlich *Fahr*s Beobachtung, ist für diese Fälle nicht verantwortlich zu machen. Es besteht somit guter Grund, einen primär degenerativen Untergang des Parenchys anzunehmen. Eine konstitutionelle Grundlage läßt sich allerdings noch nicht sicher nachweisen. Die histologische Übereinstimmung mit der Vorderlappenschrumpfung bei der pluriglandulären Insuffizienz ist aber deutlich.

Mit größerer Sicherheit ist für die Schilddrüse ein auf konstitutioneller Minderwertigkeit beruhender degenerativer Prozeß mit sekundärer BindegewebSENTwicklung anzunehmen. Es handelt sich um das Myxoedema adultorum. Allgemein anerkannt ist diese Entstehungsweise allerdings noch nicht. Die zugrunde liegende Schilddrüsenschrumpfung wird von einigen Untersuchern (*Bayon, Simmonds, de Quervain*) auf eine Entzündung zurückgeführt. *Bayon* meint sogar, daß allen Fällen von späten Hypothyreosen eine Entzündung zugrunde liegt, ohne daß er das allerdings beweist. Wohl ist die Schilddrüse bei jeder heftigeren Infektion beteiligt (man findet Zellinfiltrate im Interstitium, auch von polymorphkernigen Leukozyten [*Wieland*]), aber selbst *de Quervain* unterscheidet eine interstitielle und „parenchymatöse“ Thyreoiditis. Nur die letztere soll zu bindegewebiger Umwandlung führen, was *Bayon* wegen der hohen Regenerationsfähigkeit des Epithels für selten hält. Diese Anschauung *de Quervains* steht nur noch dem Namen nach der zweiten Ansicht gegenüber, die auch hier vertreten wird, daß die Schilddrüsenschrumpfung durch primären Epitheluntergang bedingt sei. Zunächst sei die Kasuistik angeführt: In der Anamnese findet sich meist kein Anhaltspunkt (*Schwaß*), nur kehrt oft die Angabe häufiger Geburten wieder (*Ceelen* u. a.). Der Krankheitsverlauf ist außerordentlich langsam (Untersuchungen der englischen Myxödemkommission, *Ord, Abrikosoff* u. a.), ohne lokale klinische Krankheitserscheinungen. Stets führt der Prozeß zu allmählichem Parenchymuntergang, wobei „das Lymphoidgewebe im Interstitium gewuchert ist“ (*Horsley*, angeführt nach *Sumita*) und das interstitielle Bindegewebe nicht nur relativ, sondern auch absolut vermehrt ist (*Schwaß* fand eine vergrößerte sklerosierte Schilddrüse). In keinem Falle handelt es sich um eine einfache Atrophie ohne BindegewebSENTwicklung. Bei den fortgeschrittenen Fällen ist das Parenchym mehr oder weniger vollständig verschwunden (*Ord, Ceelen, Abrikosoff, Broyce* und *Beadles*; englische Myxödemkommission, angeführt nach *Ewald* u. a.). Der Rest besteht fast nur noch aus faserigem Bindegewebe (*Ponfick, Buchenau*, zitiert nach *Ponfick* u. a.). Fast alle diese Fälle betrafen Frauen. Genauere Beschreibungen geben *Simmonds, Berblinger* und *Reist*. *Simmonds* untersuchte 20 Fälle von Schilddrüsenschrumpfung stärkeren und geringeren Grades, die sämtlich Frauen betrafen. Nur 2 mal allerdings bestand sicheres Myxödem. *Reist* fand bei seinen 6 Fällen von Schilddrüsenatrophie keinmal Myxödem und hält dies als Folge einer chronischen „Thyreoiditis“ für ausgeschlossen. Doch ist kaum zu bezweifeln, daß diese von *Simmonds* und *Reist* beschriebenen Krankheitsbilder übereinstimmen und es ist zumindest sehr wahrscheinlich, daß sie die früheren Stadien der erstgenannten Fälle von Schilddrüsenschrumpfung mit Myxödem darstellen. In *Simmonds* fortgeschrittenen Fällen ist — besonders in den Fällen mit sicherem Myxödem — das Folliklepithel fast völlig zugrunde gegangen und durch kernarmes fibröses Bindegewebe ersetzt. Rundzellen, darunter auch Plasmazellen liegen z. T. diffus im Bindegewebe, aber häufiger um die syncytial angeordneten Follikelreste, die fast nie frei sind von Rundzellinfiltraten. Über die Ätiologie läßt sich nach *Simmonds* nichts Sichereres sagen. *Reist* beschreibt 6 Fälle, darunter 5 Frauen höheren Alters. Der 6. Fall, ein 46jähr. Mann, gehört sicher nicht in diese Kategorie von Schilddrüsenschrumpfung, sondern zu der später zu erwähnenden Riedelschen Krankheit (der Beginn war akut entzündlich und ging mit Schmerzen und Fieber einher; nur ein Lappen war betroffen, und vor allem bestanden derbe Verwachsungen).

gen mit der Umgebung, Verhältnisse, die in dem vorliegenden Krankheitsbild nie vorkommen). Anatomisch gleichen die übrigen 5 Fälle der Beschreibung *Simmonds*, und damit übereinstimmend beschreibt auch *Berblinger* seine Fälle, insbesondere fand er auch die perifollikulären Rundzellinfiltrate. Die meisten Autoren fassen das Krankheitsbild als fortschreitende Atrophie auf (*Kaufmann, Ord, Abrikosoff* u.a.) ohne daß eine nähere Ursache angegeben wird. Nach *Ponfick* „erinnert die Schilddrüse lebhaft an die Endstadien der entzündlich-degenerativen Vorgänge, denen wir an Leber, Niere und anderen Organen so häufig begegnen.“ Nach *Ewald* bleibt es ungewiß, ob die Degeneration des Follikelgewebes Folge der Kompression durch das neugebildete Bindegewebe oder das Ergebnis einer Ernährungsstörung ist. Für die hier vertretene Anschauung eines primär degenerativen Unterganges des Schilddrüsengewebes (*Abrikosoff, Thomas, Siegert, Weerdt* u. a.) lassen sich gewichtige Gründe anführen: 1. Obwohl jede schwerere Infektion die Schilddrüse in Mitleidenschaft zieht, sieht man trotz der Häufigkeit solcher Infektionen nur äußerst selten Schrumpfungen. 2. Die infektiöse Thyreoiditis führt zum Krankheitsbild vom Typus Riedel. Die akut-entzündliche Genese ist somit auszuschließen. 3. Der Verlauf ist äußerst langsam, was von allen Forschern, außer einer nicht bewiesenen Behauptung von *Ponfick* betont wird. 4. Der histologische Befund spricht nicht für eine exogene Entzündung: Die Lymphocyteninfiltrate sind vorwiegend um die Follikelreste angeordnet. *Simmonds* glaubt, daß „die auf entzündlicher Basis gewucherten Lymphocyten die Follikel in ihre Bestandteile auflösen und die Follikel gleichsam zerstören.“ Aber einmal ist von allgemeinen Gesichtspunkten aus schwer vorzustellen, daß normal funktionierendes Parenchym durch entzündlich wucherndes Bindegewebe zerstört werden könne, außerdem aber hat schon *v. Weerdt* durch seine Untersuchungen die von *Marchand* betonte Vorstellung gestützt, daß Rundzelleninfiltrate bei Resorptionsvorgängen auftreten. Er fand die Rundzellen um die Follikel, die durch den Druck benachbarter Strumen atrophisch geworden waren, und in derselben Art durchsetzten in seinen Fällen Lymphocyteninfiltrate die degenerierten Follikelreste. *von Weerdt* fand, wie auch *Simmonds* und *Ceelen* syncytiale als Regenerationserscheinungen aufzufassende Epithelien. So schlägt denn auch *Simmonds* den Namen Cirrhose vor. Erscheint somit die primär-degenerative Genese des Myxoedema adulorum in hohem Maße wahrscheinlich, so wird die Bedeutung des konstitutionellen Moments durch die Tatsache erwiesen, daß fast alle Fälle Frauen betreffen. Ein Fall, der einen Mann betrifft, wie der von mir untersuchte, ist eine ausgesprochene Seltenheit. Möglicherweise hängt diese Bevorzugung des weiblichen Geschlechts mit den Geschlechtsvorgängen (Menstruation, Gravidität) zusammen, bei denen die Schilddrüse bekanntlich anschwillt, wahrscheinlich infolge erhöhter Beanspruchung, die eben in diesen Fällen ein aus endogenen Gründen insuffizientes Organ treffen. Aus der Beschreibung geht hervor, daß diese wahrscheinlich konstitutionell bedingte Schilddrüsenschrumpfung der bei pluriglandulärer Insuffizienz völlig gleicht.

Das Krankheitsbild der konstitutionell bedingten *Nebennierenatrophie* kann als gesichert gelten. Die älteren Fälle hat *Roloff* zusammengestellt, *Simmonds* erweiterte die Kasuistik auf 24 Fälle, in *Bittorf's* Zusammenstellung finden sich bereits über 40 Fälle. Die Nebennieren sind verkleinert, verhärtet und sehr schmal. Besonders die Rinde ist schon makroskopisch erkennbar stark verschmäler. Meist sind sie gut aus der Umgebung zu isolieren. Mikroskopisch ist die Rinde ungleichmäßig weit, mehr herdförmig zugrunde gegangen und durch Bindegewebe ersetzt (Vakatwucherung nach *Roloff*). Das Bindegewebe drängt in herdförmigen Zügen gegen das Mark vor (*Bloch, Bauke*), so daß knotenförmige (*Lucksch*) oder auch mehr zusammenhängende Teile mit erhaltener Zona fasciculata (*Roloff*) erhalten bleiben. Perikapsulär und subkapsulär, manchmal auch mehr diffus im Bindegewebe verteilt, besonders aber um die erhaltenen Rindenzellen, jedoch

ohne näheren Zusammenhang mit den Gefäßen, finden sich Rundzelleninfiltrate, die seit *Blochs* Untersuchungen von manchen Untersuchern als einwandernde Sym-pathicusbildungszellen angesprochen werden, was von anderen aber entschieden bestritten wird (*Roloff, Bloch, Karakascheff*). In den älteren Fällen ist der größte Teil der Rinde durch Bindegewebe ersetzt, nur vereinzelte runde Knoten sind als Rindenreste durch erkennbare Membrana propria und durch die noch erkennbaren Gefäße von hyalinisierten, ehemals verkästen Herden zu unterscheiden (*Roloff*). Die erhaltenen Rindenepithelien sind lipoidarm. *Lucksch* beschreibt schon mangelhafte Kernfärbung bis zu völliger Nekrose. Gegen die Annahme einer chronischen Entzündung führt *Roloff* an, daß die Nebennieren nicht verhärtet sind, daß die Rundzellen vorwiegend außen um die untergehenden Rindenepithelien liegen, daß die Bindegewebsentwicklung verhältnismäßig gering ist. Gegen *Goldziehers* und *Wiesels* Ansicht, daß es sich um Hypoplasie mehr als um Atrophie handle, spricht eindeutig der histologische Befund, daß Epithelien zugrunde gehen (*Lucksch*) und daß das Bindegewebe sich ungleichmäßig vorschreibt. Einen schönen Beweis für den primären Gewebsuntergang bildet *Huebschmanns* Fall. Er fand außer der hochgradigen Atrophie und dem Bindegewebssatz mit hyperplastischer Parenchymwucherung in der Nebenniere dieselben Veränderungen auch an Nebennierenkeimen, die in den Hoden versprengt waren. Das spricht, da eine gleichzeitige exogene Entzündung zweier so fernliegender Gewebe sehr unwahrscheinlich ist, für die auch von *Huebschmann* vertretene Auffassung einer primären Parenchymschädigung und „automatisch nach der Parenchymschädigung einsetzenden interstitiellen chronisch-entzündlichen Vorgängen, kombiniert mit unzureichenden Regenerationserscheinungen am Parenchym selbst.“ Es handelt sich um Vorgänge, die wir an zahlreichen, drüsigen Organen kennen und die denn auch von vielen Untersuchern mit der Lebercirrhose oder der von *Hansemannschen* „Pankreascirrhose“ u. a. verglichen wird. Außer dieser auch von *Simmonds* nicht bezweifelten Nebennierenatrophie gibt es nach diesem Forcher chronisch-entzündliche Nebennierschrumpfungen, die aber durch charakteristische Gefäßveränderungen (*Simmonds, Fahr* und *Reiche, Hornowsky*) vor der „idiopathischen Nebennierenatrophie“ ausgezeichnet sind und in einer Anzahl von Fällen offenbar auf Lues zurückzuführen sind (*Hornowsky* u. a.). Natürlich gibt es Fälle, die nicht sicher zu deuten sind. Doch wird von keinem der Verfasser das selbständige Krankheitsbild der idiopathischen Nebennierenatrophie bestritten. Auch bei der primären Nebennierenatrophie ist eine konstitutionelle Grundlage nicht zu bezweifeln: *Fahr* beobachtete 3 Fälle der beschriebenen Krankheit in einer Familie.

Das Vorkommen von konstitutionellem *Eunuchoidismus* ist allgemein anerkannt. *Garfunkel* beschreibt einen Fall: Bei einem 77jähr. Manne mit den ausgesprochenen äußeren Anzeichen des Eunuchoidismus bestehen die ektopischen Hoden (aber ohne Interstitialzellenwucherung) vorwiegend aus faserigem Bindegewebe, in welchem noch kleine Gruppen von Hodenkanälchen liegen, die alle Stadien der Atrophie zeigen. Das Keimepithel ist nicht differenziert, die Leydigischen Zwischenzellen sind nicht ausgebildet. *Garfunkel* nimmt eine konstitutionell-degenerative Genese an.

Die Keimdrüsendegeneration bei der pluriglandulären Insuffizienz entspricht diesem Bilde im wesentlichen durchaus, doch sehen wir schon, daß auch die sekundäre Degeneration bei Hypophysenausfall dasselbe histologische Bild bietet. Möglich ist sogar, daß gerade die Keimdrüsendegeneration den sonstigen gleichzeitig und primär erkrankten Drüsen nicht beizutragen ist: In *Fahrs* Fall von pluriglandulärer Insuffizienz, in dem die Hypophyse nicht beteiligt war, waren

auch die Keimdrüsen nicht verändert und in *Uemuras* Fall, in dem die Hypophysenveränderung gering war, speziell noch Chromophile erhalten waren, war auch die Hodenveränderung gering, insbesondere waren als Zeichen der Regenerationsbestrebungen (*Berblinger*) die interstitiellen Zellen gewuchert, während dem völligen Hypophysenuntergang auch völlige Hodenfibrose entspricht (*Veit, Fraenkel, Zondek* u. a.). Die Fibrosis scheint also von der Hypophysenveränderung abhängig zu sein.

Das histologische Bild der einzelnen konstitutionell bedingten monoglandulären Erkrankungen zusammen entspricht nach dieser Zusammensetzung ganz den histologischen Veränderungen bei der pluriglandulären Insuffizienz, wodurch die Annahme einer konstitutionellen Grundlage auch der pluriglandulären Insuffizienz eine weitere Stütze erhält.

Die hier vorgetragene Meinung läßt sich also dahin formulieren, daß die pluriglanduläre Insuffizienz eine degenerative Systemerkrankung der endokrinen Drüsen ist, die auf konstitutioneller Grundlage beruht und möglicherweise durch verschiedene Schädigungen ausgelöst wird (Infektion, Schwangerschaften usw.). Nach diesen Erörterungen erscheint es sinnvoll, *Faltas* Unterscheidungen von multipler (anatomischer) Blutdrüsenerkrankung und pluriglandulären (klinischen) Syndromen wieder aufzunehmen. Der Ausdruck pluriglanduläre Insuffizienz ist in der Klinik derart eingebürgert, daß er zweckmäßigerweise für das (klinische) pluriglanduläre Syndrom beizubehalten ist, d. h. für die häufigen Ausfallserscheinungen von seiten mehrerer Drüsen, wie sie z. B. *Biedl* in der Geschlechtsreifezeit häufig fand, ohne daß damit eine anatomische Diagnose gemeint ist. Für die seltene anatomische pluriglanduläre Erkrankung, die auch in der Klinik von der „pluriglandulären Insuffizienz“ unterschieden werden sollte, ist eine andere Bezeichnung zu wählen. *Faltas* Name „multiple Blutdrüsensklerose“ würde dieser Forderung entsprechen, wenn nicht *Lindemanns* Fall eine multiple Blutdrüsenatrophie darstellte. Bei beiden Formen geht primär das Parenchym zugrunde, wobei es in den meisten Fällen zu sekundärer Bindegewebsentwicklung kommt. Für eine wesentliche Unterscheidung beider Formen liegt somit kein Grund vor. Man könnte daher beide anatomischen Krankheitsbilder zusammenfassen unter einem Namen, der das Wesentliche, den primär mehrfältigen Parenchymuntergang bezeichnet. Dieser Forderung entspricht der Name: „Pluriglanduläre Dystrophie“.

Nachschrift bei der Korrektur: Auf der letzten Pathologentagung hat *M. L. Schmidt* 2 Fälle von biglandulärer Erkrankung (Nebenniere und Schilddrüse) mitgeteilt, die mikroskopisch den entsprechenden Veränderungen unseres Falles weitgehend gleichen. *M. L. Schmidt* hält den thyreosuprarenalen Typus für eine wohlcharakterisierte Form der pluriglandulären Insuffizienz. In den wichtigen Punkten vertritt *M. L. Schmidt* die hier vorgetragene Auffassung: Primärer degenerativer Gewebsuntergang mit sekundärer Lymphocyteninfiltration und konstitutionelle Grundlage der Erkrankung.