

(Aus dem Pathologischen Institute des Auguste Victoria-Krankenhauses Berlin-Schöneberg. — Direktor: Dr. W. Steinbiß.)

Über eine eigenartige Degeneration der Nebennieren bei Addisonscher Krankheit.

Von
W. Steinbiß.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 3. April 1926.)

Bei genauerer Untersuchung eines Falles von Addisonscher Krankheit stieß ich auf Befunde, die meines Wissens in der Literatur ohne Beispiel sind. Das rechtfertigt ihre eingehende morphologische Beschreibung.

Das in 10% Formal fixierte Material zog der methodischen Durcharbeitung seine Grenzen. Die vorliegende Mitteilung trägt aber vielleicht dazu bei, in künftigen einschlägigen Fällen durch entsprechende Konservierungen das Material für mannigfachere Untersuchungen vorzubereiten, die möglicherweise mehr Einsicht in das krankhafte Geschehen schaffen. Ich beschränke mich deshalb in meinem Bericht auf eine möglichst eingehende Beschreibung und vermeide absichtlich spekulative Betrachtungen über das Wesen des Prozesses.

Die Krankengeschichte, die ich der Freundlichkeit Herrn Prof.'s *von den Velden* verdanke, ist in Kürze folgende:

M. R., geboren 19. II. 1873; gestorben 21. I. 1925.

Vater an Magenkrebs, Mutter 64jährig an Schlaganfall gestorben, 1 Schwester starb mit 30 Jahren an Nierenverkalkung (?), eine mit 50 Jahren an Schlaganfall.

Patientin ist mit gesundem Manne kinderlos verheiratet, weder Fehlgeburten noch Aborte. Menstruation zwischen 16. und 40. Lebensjahre immer regelmäßig alle 4 Wochen ohne Beschwerden; Dauer 3 Tage, seither vollkommen aussetzend. Als Kind Masern; sonst keine Erkrankungen.

Im Frühjahr 1925 fiel der Patientin auf, daß sie im Gesicht und an den Handrücken eine braune Hautfarbe bekam. Gleichzeitig unabhängig von der Nahrungsaufnahme häufig Übelkeit und Erbrechen, sowohl morgens nüchtern als auch nach dem Essen. Siebenwöchige Krankenhausbehandlung, während der sich die „Magenbeschwerden“ besserten, die braune Hautfarbe nahm zu.

Seit Herbst 24 Stiche im Rücken und in der Brust. Es war wenig gelblicher Auswurf bei geringem Husten vorhanden. Bis Anfang Dezember 1924 blieb der Zustand gut, die Braunfärbung der Haut ließ allmählich nach; seither wieder Appetitlosigkeit, andauernde Übelkeit, Erbrechen fast nach jeder Mahlzeit, dauern-

des Aufstoßen, Husten, kein Auswurf. Seit Weihnachten 1924 bisweilen Durchfälle. Patientin hat in den letzten Monaten 24 Pfund abgenommen. Der Arzt diagnostizierte Lungenspitzenkatarrh und tuberkulöse Nebennierenerkrankung, behandelte sie mit Tuberkulineinspritzungen. Stuhl abwechselnd angehalten und diarrhoisch. Eintritt ins Krankenhaus Wilmersdorf am 12. I. 1925.

Befund: Mittelgroße, grazil gebaute Frau in herabgesetztem Ernährungszustande, verfallen aussehend.

Haut des Gesichts und der Handrücken auffallend dunkel pigmentiert, Schleimhäute blaß, keine Ödeme, sonst o. B.

Am Herzen leises systolisches Geräusch, Puls regelmäßig, gut gefüllt und gespannt. Druckschmerz in beiden Nierengegenden, Leib gespannt. Reflexe normal, Blutdruck nach Riva-Rocci 70/50.

13. I. Patientin erbricht sämtliche Speisen, so daß sie durch Klysmen ernährt werden muß. Fünfmal $\frac{1}{2}$ promill. Suprenin subcutan. Weißes Blutbild: Jugendformen 2%, Stabkranzformen 7%, Segmentierte 59%, Lymphocyten 26%, Monocyten 6%.

16. I. Behält kleine Flüssigkeitsmengen per os; trotz Adrenalin im Harn kein Zucker. Blutdruck vor und nach der Einspritzung von 0,0002 Adrenalin gleichbleibend 70/50. Blutbild uncharakteristisch.

21. I. Patientin erbricht wieder. Klagen über Schmerzen im rechten Schultergelenk ohne lokalen Befund. 39 kg.

23. I. Patientin ist desorientiert, liegt apathisch im Bett, nimmt keine Nahrung zu sich. Nährklysmen. Blutdruck abends trotz $10 \times 0,0005$ Suprenin auf 30 gesunken, Kussmaulsche Atmung; Koma; $6\frac{1}{4}$ abends Tod. Puls zuletzt schlecht fühlbar, Herz arbeitet bis zuletzt kräftig und regelmäßig.

Obduktion 24. I., 18 Stunden p. m.: Kleine weibliche Leiche, graziler Körperbau, reduzierter Ernährungszustand; Totenstarre voll ausgeprägt. Hautfarbe mit Ausnahme der Hohlhände und Fußsohlen stark schmutzig-graubraun mit noch stärkerer Betonung der der Belichtung zugängigen Körperteile: Gesicht, Hals, obere Brustgegend, Vorderarmen und Handrücken. Sichtbare Schleimhäute von der Verfärbung nicht betroffen. An den abhängigen Körperteilen ausgedehnte Totenflecke, Unterhautzellgewebe fettarm, Fett gelblich, körnig. Muskulatur gut entwickelt, kräftig rot gefärbt, gut durchscheinend. — *Großes Netz* fettarm, schürzenförmig die Därme bedeckend. Bauchfell glatt und glänzend, in der Bauchhöhle keine Flüssigkeit, Darmschlingen eng, Gefäße gut sichtbar, gut gefüllt. Dickdarm eng; im absteigenden Teile einige Kotballen. Leber mit Rippenrand abschließend. — *Zwerchfell* beiderseits 4. Zwischenrippenraum. Rippenknorpel gut schneidbar, gelblich. — *Lungen* sinken bei Eröffnung der Brusthöhle gut zurück, sind vollkommen frei von Verwachsungen; in beiden Brusträumen keine Flüssigkeit. Herzbeutel in Handtellergröße freiliegend, fettarm, an Stelle des Thymus ein Fettkörper, der schwimmt. Innenfläche des Herzbeutels glatt und glänzend, mit einigen Tropfen hellgelber, klarer wässriger Flüssigkeit. Epikard zart und fettarm. — *Herz* eher kleiner als die Faust der Leiche. In beiden Vorhöfen und in der rechten Herzkammer wenig dunkles, flüssiges wie geronnenes Blut und einige Speckhautgerinnsel. Klappenapparat zart, schlußfähig. Innenhaut der Aorta vollkommen zart, völlig frei von Lipoidflecken, desgleichen Kranzgefäße. For. ov. geschlossen, Muskulatur kräftig, braunrot, von guter Konsistenz und Durchsichtigkeit. — *Beide Lungen* gut lufthaltig, gering anthrakotisch, nirgends tuberkulöse Veränderungen, auch keine Narben. In den Lungenarterien einige feuchte elastische Blutgerinnsel. Schleimhaut der Luftröhrenverzweigungen mäßig blutreich, feucht. — *Lymphknoten* der Lunge und der Bifurcation nicht vergrößert, mäßig anthrakotisch, vollkommen frei von frischeren oder älteren tuberkulösen

Veränderungen. — *Halsorgane* o. B. *Tonsillen* klein, markig; Follikel des Zungengrundes nicht vermehrt oder vergrößert. *Schilddrüse* klein, wenig kolloidhaltig, bräunlich. — *Aorta thor.* zart, frei von Lipoidfleckung. — *Milz* klein, Kapsel gespannt, leicht weißlich getrübt, auf dem Schnitt blutreich, mit zahlreichen, leicht vergrößerten Follikeln. An Stelle der linken *Nebenniere* findet sich eine recht erhebliche Ansammlung von Fettgewebe, in das eingebettet die stark verkleinerte Nebenniere liegt. Die Nebenniere hat ihre normale Form vollkommen gewahrt, ist aber besonders in bezug auf ihre Länge und Breite, weniger hinsichtlich ihrer Dicke verkleinert. Die größten Maße sind: 4,0 : 4,0 : 0,4 cm. Neben der Verkleinerung fällt zunächst ihre absonderliche Farbe auf; sie ist dunkel graubraun, fast schwarz; ihre Oberfläche grobhöckerig. Das ganze Organ von ungewöhnlich fester, elastischer Konsistenz. Auf dem Schnitt bietet sie ein vollkommen gleichmäßiges Aussehen, eine Trennung in Rinde und Mark ist nicht möglich. Sie setzt sich aus knollig angeordneten Bezirken zusammen, am besten vergleichbar einer stark cirrhotischen Leber. Auch auf dem Schnitt zeigt sie die schon bei der äußeren Beschreibung hervorgehobene dunkelgraubraune, fast schwarze Färbung, dabei besteht eine fast amyloidartige Durchsichtigkeit. — *Linke Niere* entsprechend groß, Oberfläche vollkommen glatt, Rinde normal breit, gut gegen die etwas blutreichere Marksubstanz abgesetzt, Zeichnung deutlich, gute Konsistenz und Durchsichtigkeit. — *Rechte Nebenniere* und Niere vollkommen wie linke. — *Ganglion coeliacum* makroskopisch ohne Abweichungen. — *Harnblase* zusammengezogen, enthält einige Kubikzentimeter gelblichen trüben Urins, Schleimhaut blaß. — *Schleimhaut der Scheide* blaß, faltig. *Uterus* klein, etwa daumengroß, *Tuben* eng; *Ovarien* klein, mit eingezogener narbiger Oberfläche, auf dem Schnitt vereinzelt kleine, mit wasserklarem Inhalt gefüllte Cysten. — *Magen* fast leer, stark kontrahiert, Schleimhaut in Längsfalten gelegt, blaß, ohne alle makroskopisch erkennbare Veränderungen. — Im *Duodenum* wenig gallig gefärbter Schleim, *Gallenwege* gut durchgängig, *Gallenblase* mit wenig dunkler flüssiger Galle als Inhalt, Schleimhaut o. B. — *Leber* entsprechend groß, Kapsel glatt, durchscheinend, auf dem Schnitt mäßig blutreich, bräunlich, Zeichnung deutlich. Konsistenz und Transparenz ohne Abweichung von der Norm. — *Bauchspeicheldrüse* von normaler Größe, körnig, derb, blaß rosa. Dünndarm bis auf einen dünnen, weißlich schleimigen Überzug der Schleimhaut leer. Im unteren Teile des Ileum treten Follikel und Peyersche Haufen sehr deutlich hervor; die Einzelfollikel und Peyerschen Haufen sind vergrößert, glasig durchscheinend und von schwärzlichen Höfen umsäumt. Auch im aufsteigenden Dickdarm sind die Follikel vergrößert, sonst ist die Schleimhaut des gesamten Darmes blaß, ohne weitere Veränderungen. — Die *mesenterialen Lymphknoten* sind nicht vergrößert. Von der Eröffnung der *Kopfhöhle* mußte aus äußeren Gründen Abstand genommen werden. Das Mark der Röhrenknochen wurde nicht nachgesehen.

Zusammenfassend läßt sich über den Fall bisher folgendes kurz feststellen:

Klinisch besteht kein Zweifel, daß es sich um einen Morbus Addison handelt. Schwere Insuffizienzerscheinungen seitens der Nebennieren bestehen seit etwa einem Jahre. Ob vorher Erscheinungen einer Dysfunktion der Nebennieren vorhanden waren, läßt sich schwer feststellen; immerhin wäre, wenn man Wechselwirkungen zwischen Nebenniere und Geschlechtsapparat annimmt, vielleicht doch daran zu denken, daß der frühzeitige Eintritt des Klimakteriums mit 40 Jahren mit einer Dysfunktion der Nebennieren im Zusammenhang steht. Bei der An-

nahme eines solchen Zusammenhanges würde sich die Erkrankung als ein sehr schleichend verlaufendes Leiden ergeben. Zwischen Beginn und tödlichem Ausgang lägen dann ungefähr 12 Jahre.

Ich habe den Obduktionsbefund absichtlich in ziemlicher Ausführlichkeit wiedergegeben. Es geht daraus hervor, daß tatsächlich außer dem Befund an den Nebennieren keine Organveränderungen nachgewiesen werden konnten, die den Tod auf andere Weise zu erklären vermöchten. Bis auf geringe Veränderungen am Darm: Zunahme und Vergrößerung der Solitärfollikel und Peyerschen Haufen — über deren Bedeutung als rudimentärer Status lymphaticus bzw. einer follikulären

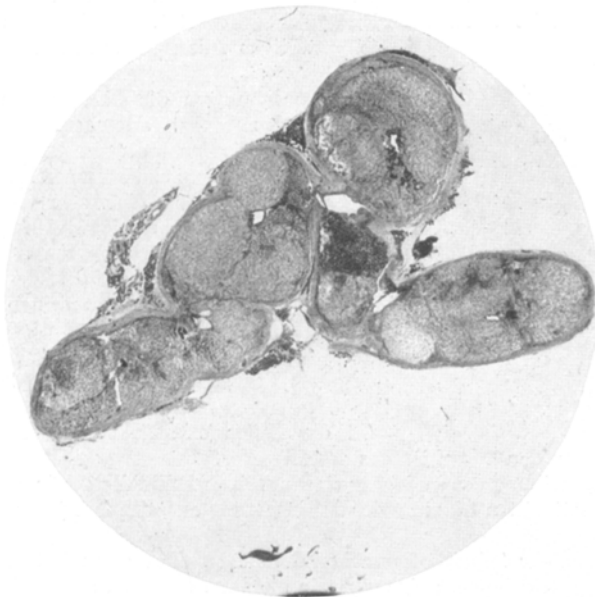


Abb. 1. Übersichtsbild 5:1. Mikrosommar 80 mm. Brillenkondensor 12. Grünfilter-Hämalaun-Scharlach.

Enteritis sich streiten läßt — ist der Obduktionsbefund ein negativer. Die makroskopischen Veränderungen an der Nebenniere sind dagegen sehr prägnant: mäßige Atrophie, knollige Beschaffenheit, fest elastische Konsistenz, starke, dunkle Verfärbung bei hochgradiger, fast amyloider Durchsichtigkeit.

Der *mikroskopische* Befund bietet ein mindestens ebenso ungewöhnliches Bild:

Das Organ ist eingeschlossen in eine dicke, sich stellenweise in 2 Lagen spaltende bindegewebige Kapsel, das Bindegewebe ist sehr straffaserig. Die makroskopisch erkennbare knollige Beschaffenheit wird bedingt einmal durch tief einschneidende mit der Kapsel in Zusammenhang stehende plumpe Vortreibungen

von Bindegewebe, die nichts anderes sind als gegen das Organ vorspringende Kapselfalten, zum anderen durch unregelmäßig gestaltete, sich vielfach zu Zellzügen zusammenfügende Rundzellen. Eine Bindegewebsvermehrung innerhalb des Organparenchyms ist nicht oder nur in geringem Maße vorhanden. Die bindegewebigen Kapselfalten und die Rundzellenherde zersprengen das Gefüge der Nebenniere derart, daß eine Gliederung der Rinde kaum zu erkennen ist. Die Aufsplitterung geht soweit, daß vielfach einzelne Zellen vollkommen für sich liegen. Eine Zona glomerulosa scheint überhaupt nicht mehr vorhanden zu sein, ab und zu trifft man aber noch auf säulenförmig angeordnete Zellstränge, die ihre Abkunft von der Fasciculata in der Form ihrer Anordnung wohl erkennen lassen. Die Reticularis ist durch Rundzelleninfiltrate vollkommen zersprengt.

Vom Mark hat man den Eindruck, daß es an Masse verringert ist, streckenweise liegt es unmittelbar unter der verdickten Kapsel ohne jede Rindenbekleidung. Auch das Mark ist von Rundzellenherden durchsetzt, die allerdings hier nicht die gewaltigen Ausmaße annehmen wie in der Rinde.

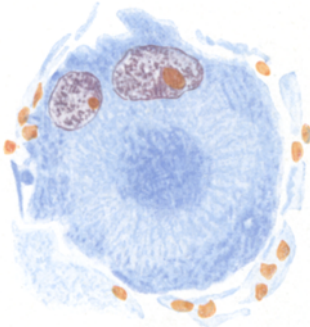


Abb. 2.

Faßt man nun die Rindenzellen ins Auge, so läßt sich zunächst feststellen, daß kaum noch eine Zelle an die Bestandteile irgendeiner Rindenschicht in ihrem Aussehen erinnert. Zunächst ist die Größe der Zellen eine sehr erhebliche; in ihren Extremen erreichen sie den 10fachen Durchmesser der normalen Rindenzone. Die durchschnittlichen normalen Maße betragen etwa 15μ . Ich bilde eine Zelle in einer von meiner technischen Assistentin, Fräulein Bugge, gut wiedergegebenen Zeichnung ab, die 120μ im Durchmesser hat. Ein gutes Vergleichsobjekt für die Zellgröße ist im umgebenden Fettgewebe gegeben, die Mehrzahl der Zellen entspricht in ihren Ausmaßen

ziemlich genau den Maschen des Fettgewebes.

Bei Beschreibung des durchweg degenerativen Zellbildes geht man am besten von einem bestimmten Stadium der Zellentartung aus, das fast jedes Gesichtsfeld beherrscht.

Die Form der Zellen ist annähernd kugelig. Das granulierte Plasma läßt deutlich 3 Zonen erkennen; eine zentrale dichtere, der nach außen ein heller Hof folgt, dem sich wieder ein Ring dichteren Plasmas bis zur Außengrenze der Zelle anschließt. Ab und an trifft man auch eine Zelle, bei der eine 4. Zone noch dadurch zustande kommt, daß sich innerhalb des zentralen dunklen Teiles noch ein ringförmiger, aufgehellter Bezirk einschiebt. Der Übergang der verschiedenen dichten Zellbezirke geschieht zwar allmählich, doch erfolgt die Aufhellung bzw. Verdichtung immer auf so kurzem Raume, daß die Einzelzonen mit dem Meßokular gut absetzbar sind. Für die hier abgebildete Einzelzelle betragen die Maße im Durchmesser von Peripherie zu Peripherie: $20 : 20 : 40 : 20 : 20\mu$. Dabei kommen aber noch größere Zellen, ausnahmsweise bis zu 180μ vor. Die dichteren Plasmateile erscheinen fein granuliert, die aufgelockerten schwammig, doch zunächst nicht vakuolär. Auf distinkte Granulationen, die nicht unbedingt zu dem Bilde des hier geschilderten Degenerationszustandes gehören, komme ich weiter unten zurück.

Die Zellen sind in ihrer überwiegenden Mehrzahl mehrkernig; gar nicht selten trifft man bis zu 5 Kernen in einer Zelle, die beinahe alle exzentrisch gelagert sind, meist in der dichten Außenzonen. Sie sind

sehr schwankend in ihrer Größe, durchweg aber gleichfalls stark vergrößert, kugelig oder ellipsoid bis zu 30μ im Durchmesser. Sie zeigen eine scharfe Kernmembran, sind chromatinarm, das Chromatin ist netzig angeordnet; zentral trifft man meist auf ein bis zwei kugelige, scharf abgesetzte Kernkörperchen. Bei der außerordentlichen Größe der Zellen ist selbstverständlich, daß in den Schnitten vielfach kernlose in gleicher Weise gebaute, geschichtete Zellbruchstücke zur Anschauung kommen. An Schnittreihen läßt sich aber leicht feststellen, daß allen

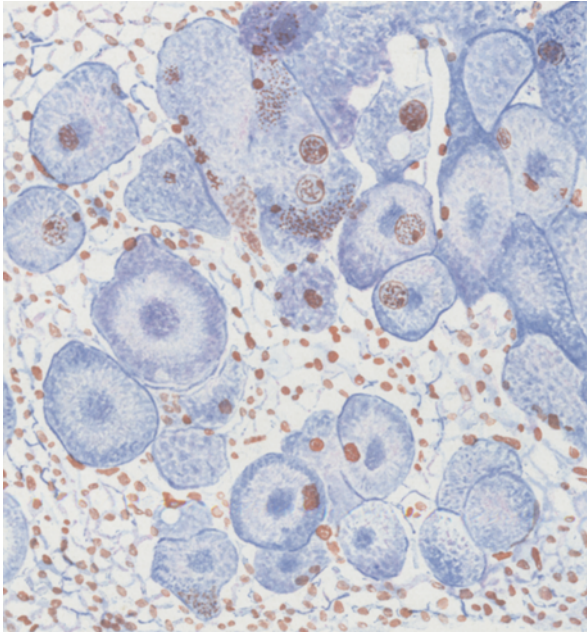


Abb. 3. Leitz, Obj. 5. Okular 3. Mallory.

diesen schalig gebauten Plasmamassen mehrere Kerne zugehören. Dieser Zelltyp beherrscht das Bild und gibt ihm sein charakteristisches Gepräge.

Verfolgt man das Schicksal dieser Schalenkugeln nach der degenerativen Seite, so zeigt sich folgendes: die aufgehellte Zone verbreitert sich nach beiden Richtungen, so daß sich nach und nach sowohl der zentrale wie der periphere Verdichtungsbezirk aufhellen; dabei wird zunächst der schwammige Bau beibehalten. Bevor jedoch eine vollkommene Lichtung erreicht ist, vergrößern sich die Maschen des schwammigen Zelleibes zu kleinen gleichmäßig verteilten Vakuolen, deren Größe und Zahl mit der fortschreitenden Degeneration zunehmen.

Die trennenden Plasmabrücken werden schmaler und schmaler und schließlich bleibt ein großmaschiges aber feinfaseriges Netzwerk übrig.

Bis dahin bewahren die Zellen ihre Eigenart. Schon vor diesem Stadium sind aber an den Kernen deutlich erkennbare Veränderungen eingetreten. Die ersten Erscheinungen machen sich an den Nucleoli bemerkbar; sie verlieren ihre scharfe Umgrenzung, werden zackig, stechapfelförmig und färben sich dunkler. Wenig später schrumpft auch die Kernmembran, das Chromatin sintert zusammen, der ganze Kern wird pyknotisch. Jetzt verschwinden auch die Zellgrenzen, die Maschen benachbarter, in ähnlichem Degenerationszustand befindlicher Zellen fließen zusammen und verschwinden schließlich spurlos. Diese Zellauflösung befällt aber nie größere Organabschnitte, sondern erstreckt sich höchstens auf 2—3 benachbarte Zellen. Die durch Zellbreiten getrennten Capillaren legen sich an-

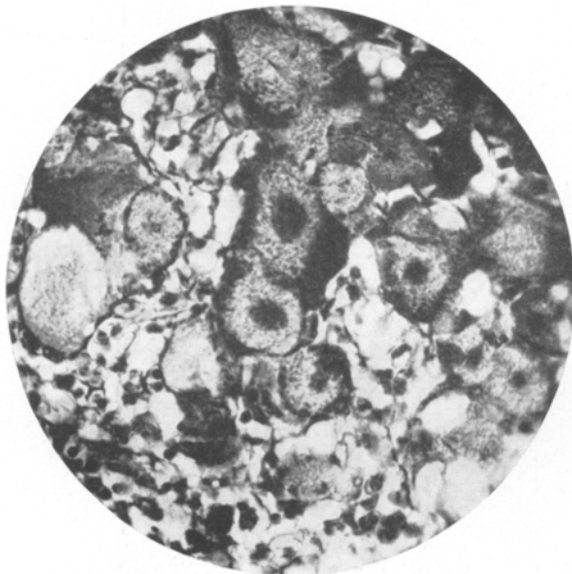


Abb. 4. Zeiss D-Abbéccond 3 linsig 170/1. Chrysoidinfilter. Mallory.

einander, veröden auch wohl und täuschen so eine Zunahme des Bindegewebes vor. In der Hauptsache spielt sich der Degenerationsprozeß in den peripheren Teilen des Organes ab, und so kommt es zu der Kapselverdickung, für deren Zunahme mir eine aktive Beteiligung des Bindegewebes nur eine geringe Rolle zu spielen scheint. Dort wo das Mark ohne Rinde nur von dichter Kapsel eingeschlossen erscheint, ist die gesamte Rinde auf die geschilderte Weise nach und nach zugrunde gegangen.

Mit dem Zugrundegehen der Zellen ist natürlich eine Schrumpfung des Organs verbunden; die für den geringeren Umfang zu weite Kapsel legt sich in Falten, die meist in der Richtung des degenerativen Ausfalles, also gegen das Organ zu, sich ausbilden werden. Diese Faltelung der Kapsel, die bis zur Berührung und Verschmelzung gegenüberliegender Kapselteile führen kann, täuscht dann eine Bindegewebsvermehrung innerhalb des Organs vor und bedingt seine knollige Beschaffenheit.

Aber nicht unter allen Umständen ist mit der vakuolären Degeneration des Plasmas das Endsicksal der Zellen bestimmt, vielmehr — so möchte ich wenigstens einige wenige Bilder deuten — scheint eine Regeneration möglich.

Ab und zu ist die schwammige bzw. vakuoläre Lockerung des Plasmas insofern unvollständig, als sie die in unmittelbarer Umgebung der Zellkerne liegenden Anteile nicht ergreift. Man gewinnt den Eindruck, als ob solche Zellen den wohl verflüssigten Inhalt des vakuolär entarteten Abschnittes austießen und nun vom kernhaltigen Rest eine Regeneration der Zelle ausgehe. Diese Zellen erscheinen dann wesentlich kleiner, ihr Plasma homogener, dunkler; sie büßen die kugelige

Form ein, sind vielgestaltig. Die Kerne bleiben in den nur teilweise entarteten Zellen gut erhalten, so daß eine Erholung der Zelle durchaus im Bereich der Möglichkeit liegt.

Verfolgt man die degenerativen Schalenkugelzellen nach der Seite ihrer Herkunft, so stößt man auf große Zellen mit gleichmäßig homogenem Plasma. Sie zeigen gleichfalls 2—5 große Kerne mit scharfer Kernmembran und scharf begrenztem Nucleolus. Ihre Abkunft aus den einkernigen Gebilden der Nebennierenrinde dürfte nicht zweifelhaft sein.

Von diesen Zellen leiten sich nun 2 evtl. 3 Degenerationsformen ab; einmal die schon ausführlich beschriebenen Sphäroidformen, zu denen große Zellen mit Andeutung von Granulationen überleiten. Bei andern wird der Kern pyknotisch, und im Zellplasma bilden sich 2—3 große, scharf abgesetzte Vakuolen, ihr Plasma bleibt aber vollkommen homogen. Ihr weiteres Schicksal habe ich nicht verfolgen können; sie finden sich wenig zahlreich und liegen immer zu 1—2 in die Rundzellenherde eingestreut. Die 3. Form wird durch Zellen vertreten, in denen sich die Kernmembran auflöst; das Kernchromatin tritt in das Zellplasma über und färbt sich hier in Form scharfer Schollen, so daß die Zellen im Giemsa- oder Toluidin-Präparat lebhaft an mit Nisslschollen angefüllte Ganglienzellen erinnern, nur bleiben diese Schollen in der Nähe des Kernrestes liegen und verteilen

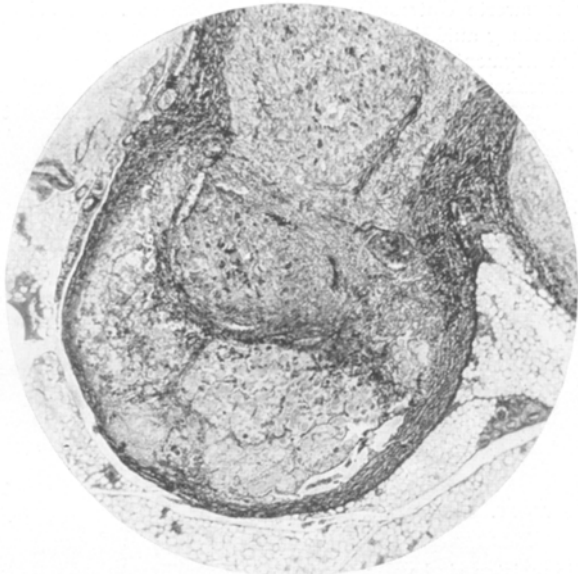


Abb. 5. Mikrosommar 42 mm. Brillenkondensor 12. Chrysoidinfilter 21:1.

sich nicht wie in den Ganglienzellen über das ganze Zellplasma. Auch diese Degenerationsform ist spärlich und findet sich im Gegensatz zur vorher geschilderten mehr an der Peripherie ohne Beziehung zu den Rundzellenherden.

In beiden Nebennieren, die fast restlos serienschnittweise verarbeitet sind, trifft man kaum eine Zelle, die in den Typus einer normalen Nebenniere hineinpaßt; wohl sind noch ganze Gruppen einkerniger Zellen vorhanden, doch sind auch diese alle erheblich vergrößert. Sie liegen meist zentralwärts, etwa im Bereiche der Zona reticularis.

Das Organ ist arm an färberisch nachweisbaren Lipoiden. Mit Scharlach färben sich da und dort wenig umfangreiche Zellnester, in denen auch Doppelbrechung zu erkennen ist. In den fetthaltigen Zellen ist das Fett meist reichlich vorhanden, und zwar in grobtropfiger Form. Die scharlachpositiven Zellnester fallen mit den erwähnten Gruppen einkerniger Zellen vielfach zusammen; sie lassen vermuten, daß sie vielleicht die restlichen Träger normaler Rindenfunktion sind.

Welchem Rindenabschnitt sie zugehören, läßt sich bei der weitgehenden Zerstörung des Organs nicht feststellen. Außer diesen Zellgruppen finden sich nur wenige verstreute Zellen, die sudanpositive Lipoidsubstanzen in fein- oder grobkugelige Form enthalten, wo das Fett außer in den Zellnestern auftritt, scheint es mir degenerativer Natur zu sein.

Mit anderen Methoden sind Lipide nur in geringsten Mengen sichtbar zu machen. Nach *Smith-Dietrich* färben sich nur ganz vereinzelt kleine Kügelchen innerhalb der Rinde; Ciaccio-positive Stoffe finden sich nur in geringen Spuren im umgebenden Fettgewebe der Nebennierenkapsel.

Über morphologisch nicht nachweisbaren Lipoidgehalt vermag ich keinerlei Angaben zu machen, da eine chemische Untersuchung unterblieb.

Leider schloß auch die Fixierung in wässriger Formollösung die recht wünschenswerte Untersuchung auf Glykogen aus. Die bei der makroskopischen Betrachtung auffallende dunkle Farbe des Organs legte die Vermutung nahe, reichlich Pigmente zu finden; merkwürdig dabei war nur die hohe Durchsichtigkeit. Mikroskopisch bestätigte sich die Vermutung auf hohen Pigmentgehalt nicht.

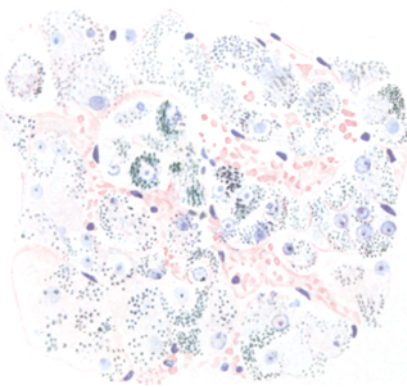


Abb. 6. Leitz, Obj. 3, Okular 3. Giemsa.

Zwar findet sich namentlich in den zentralen Abschnitten das übliche Nebennierenpigment; es ist aber nicht besonders reichlich. Die Anordnung des Pigmentes ist in den kleineren Zellen eine diffuse, nicht selten ist es auch mehr an eine Kernseite angelagert; auf dem Stadium der schalenkugelartigen Degeneration zeigt sich recht oft eine ringförmige Anordnung der Pigmentkörner, und zwar immer derart, daß es in der Grenzschicht zwischen dem äußeren Rande der Lichtungszone und dem äußeren dichteren Protoplasmaringe liegt. Die Schalenkugeln enthalten aber nur in der Minderzahl diese Pigmenteinlagerungen,

die meisten sind vollkommen frei davon. Das Plasma der Zellen habe ich als im allgemeinen feingranuliert geschildert; in diesem Plasma finden sich nun außerdem in recht vielen Zellen feine distinkte Granula, die sich schon mit Eosin und Giemsa schwach, recht gut aber nach Altmann-Schridde färben, wenn man das Säurefuchsin der Originalvorschriften durch einfaches Fuchsin ersetzt. Diese feinen Granula (Mitochondrien?) sind entweder ganz gleichmäßig über den Zelleib verteilt oder finden sich zu zierlichen Gruppen von je 5—6 meist ringförmig angeordnet; sie kommen äußerst scharf zur Darstellung, so daß man nicht den Eindruck hat, daß es sich etwa um Kunstprodukte handelt. Freilich finden sie sich bei weitem nicht in allen Zellen, und ich muß unentschieden lassen, ob es sich bei ihnen um den Ausdruck eines bestimmten Funktionszustandes oder einen zur Zellstruktur gehörigen Plasmateil, etwa Mitochondrien, handelt, die nur infolge ungeeigneter Fixierung nicht überall zur Darstellung gekommen sind; ihrem Aussehen nach möchte ich sie wohl für Mitochondrien halten, deren Darstellung in der Nebenniere ja auch bei besonders darauf gerichteten Methoden große Schwierigkeiten bereitet. Ich erwähne sie der Vollständigkeit halber. Beziehungen zum Zellpigment lassen sie nicht erkennen.

Das Mark der Nebenniere ist, wie schon bemerkt, in seiner Masse wohl ver-

ringert, bietet sonst aber keine Abweichungen, die Prüfung auf Chromaffinität fiel negativ aus, was bei der Fixierung ohne Chrom nicht wundernimmt.

Die Rundzellenherde lassen sich kurz abtun; sie sind in großer Ausführlichkeit vor kurzem durch *Paunz* beschrieben. In unserem Falle bestehen sie in den Rindengebieten fast ausschließlich aus Plasmazellen, die das Eigentümliche haben, daß sie oft in gewaltigen Mengen Russelsche Körperchen einschließen.

Die Rundzellenherde des Markes verhalten sich insofern etwas anders, als Plasmazellen nur ab und an in ihnen festzustellen sind; sie zeigen meist den

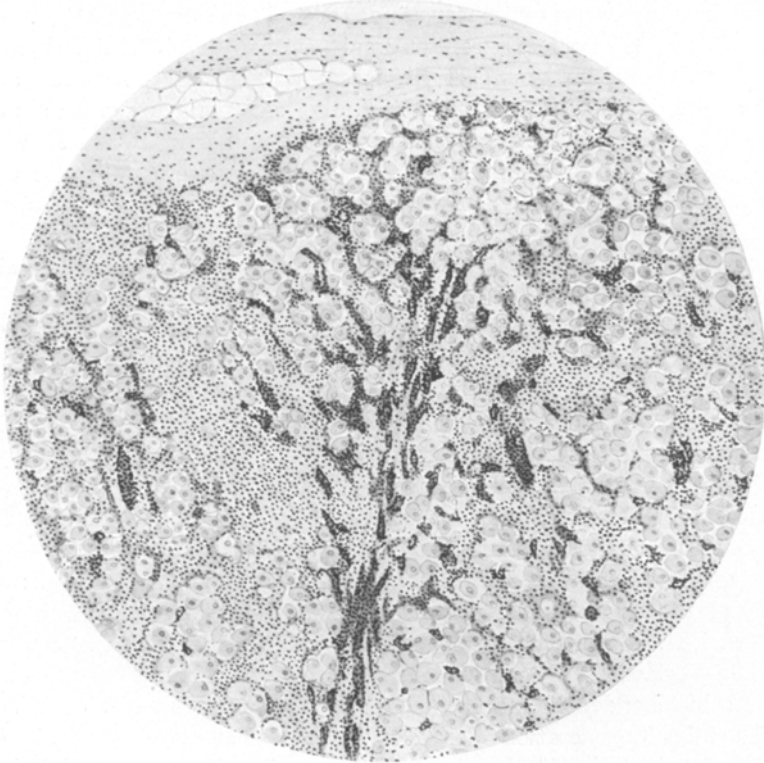


Abb. 7.

lymphatischen Zelltyp, um Sympathikogonien handelt es sich sicher nicht, dazu sind die Zellen zu groß und auch ihre, wenn auch geringe Untermischung mit Plasmazellen spricht wohl dagegen.

Schließlich mögen noch kleine Rundzelleninfiltrate, die da und dort der Kapsel anliegen, erwähnt werden; es handelt sich meist um einige wenige Zellen, die vornehmlich Plasmazellen sind. Auch im entfernteren Fettgewebe der Kapsel treten wohl einmal kleine Gruppen von Rundzellen auf.

Die Beschreibung und die Abbildungen zeigen, daß es sich um einen ganz ungewöhnlichen Degenerationsprozeß innerhalb der Nebennierenrinde handelt. Diese Veränderungen sind fast die einzigen, die sich mikroskopisch feststellen lassen; es sind alle Organe bis auf die Hypo-

physe, deren Untersuchung leider aus äußeren Gründen unterbleiben mußte, genau nachgesehen. Nur in der Schilddrüse, die wenig kolloidhaltig ist, finden sich gleichfalls nicht wenige Rundzellenherde ins Parenchym eingestreut, die gleichfalls wie die Rundzellenherde der Nebennieren im wesentlichen aus Plasmazellen bestehen. Nirgends sonst finden sich wesentliche Veränderungen im histologischen Aufbau.

Mir sind aus der Literatur keine Mitteilungen bekannt, die die hier beschriebenen Degenerationszustände zum Gegenstande hätten. Es handelt sich um eine Erkrankung *sui generis*, die sich klinisch zwar als Morbis Addison offenbart, in ihrem anatomischen Befunde aber von allen mir bekannten abweicht. Daß es sich nicht um einen akuten Prozeß handelt, tut schon der klinische Verlauf dar. Die ersten objektiven Erscheinungen fallen der Patientin etwa ein Jahr vor dem Tode auf; sie sind bald gefolgt von schweren, lebensbedrohlichen, allgemeinen Symptomen, die zwar unter klinischer Behandlung einige Zeit zum Stillstand kommen, von einer Heilung kann indessen keine Rede sein. Ob aber der Beginn der Erkrankung mit der Verfärbung der Haut überhaupt erst einsetzt, erscheint mir mehr als fraglich. Ich bin eher geneigt, eine Dysfunktion des Organs erheblich weiter zurückzuverlegen. Klinische Erscheinungen augenfälliger Natur setzen erst ein mit dem Umschlag der Dysfunktion in Insuffizienz. Ob das Aussetzen der Menstruation seit 14 Jahren als ein Zeichen der Dysfunktion zu werten ist, will ich unentschieden lassen; eine für die eventuelle Dauer des Leidens beachtenswerte Erscheinung bleibt aber der frühzeitige Eintritt der Klimax.

Über das Wesen der Erkrankung läßt sich nur negatives sagen: um eine Nekrose der Nebennierenrindenzelle handelt es sich meines Erachtens sicher nicht. Auch das histologische Bild spricht für einen sehr chronischen Verlauf. Ich sehe in dem histologischen Befunde das Zeichen einer schleichenden Degeneration, die sich gelegentlich mit dem Versuch einer Regeneration des funktionellen Parenchyms verbindet. So ist vielleicht die Mehrkernigkeit der überwiegenden Zahl der Rindenzellen zu deuten. Hierher gehört wohl auch die Beobachtung, daß die schaumige Degeneration zuweilen nur eine partielle ist, so daß vom kernhaltigen Zellrest eine Regeneration stattfindet. Das funktionelle Parenchym geht ohne genügenden Ersatz langsam zugrunde, für den verbleibenden Rest tritt eine funktionelle Überbelastung ein, die zu einer ausgleichenden Hypertrophie der Zelle führt. Bei weiterer Verringerung der Zahl ist die Insuffizienz des Organs unausbleiblich, das mag der Zeitpunkt sein, in dem objektive Krankheitszeichen: Hautverfärbung, zunehmende allgemeine Schwäche, deutlich werden, Zell- und Kerngröße wie Kernzahl mögen so ihre Deutung als Versuche funktioneller Anpassung finden.

Von diesem Gesichtspunkte aus scheint es mir auch fraglich, ob man die Rundzellenherde als entzündliche Prozesse von ursächlicher Bedeutung zu werten hat; sie könnten sehr wohl als Abraumzellen, denen die Aufgabe der Resorption degenerativ zugrunde gegangenen Zellenmaterials zufiele, aufgefaßt werden. Dafür würde sprechen einmal, ihre fast ausschließliche Zusammensetzung aus Plasmazellen und zum andern deren reichliche Belastung mit Russelschen Körperchen.

Die Auffassung, das Wesen des Prozesses schlechthin in einer Nekrose zu sehen, lehne ich ab.

Auch eine infektiöse Ursache ist meines Erachtens nicht erweisbar. Eine chronische Infektion ist durch den Obduktionsbefund sicher auszuschließen; ob vor langer Zeit ein akut infektiöser Prozeß unbekannter Natur die Degeneration auslöste, läßt sich nicht entscheiden. Nicht unmöglich sind autotoxische Ursachen; vielleicht sind die Veränderungen im unteren Ileum: Zunahme der Follikel an Größe und Zahl in diesem Sinne zu bewerten.

Möglicherweise gehört der Fall auch in die Gruppe der pluriglandulären Insuffizienzen; darauf würden eventuell die Rundzellenherde in der Schilddrüse, hinweisen, möglich, daß auch der Ausfall der Ovarialfunktion von diesem Gesichtspunkt aus zu betrachten ist. Im klinischen Verlauf weist nichts auf eine Beteiligung der Schilddrüse und Hypophyse hin, während der Ausfall der Ovarialfunktion wie die Insuffizienz der Nebenniere klinisch sichergestellt sind. Ob beide auf eine gemeinsame Ursache zurückzuführen sind, oder in wechselseitiger Abhängigkeit zueinander stehen, läßt sich durch die anatomische Untersuchung nicht entscheiden. Immerhin läßt die Verbindung der ovariellen Schädigung mit solcher der Nebenniere und der Rundzelleninfiltration der Schilddrüse an eine vielleicht toxische Allgemeinschädigung denken.

Morphologisch ist der Prozeß schwer mit bekannten Degenerationen zu vergleichen. Das Hervorstechende sind im mikroskopischen Bilde die von mir als Schalenkugeln bezeichneten, entarteten Rindenzellen. *P. Ernst* hat derartige Bildungen Sphäroide genannt; er fand sie vereinzelt namentlich in Carcinomen, sie bildeten einen interessanten Nebebefund; in unserem Falle sind sie ein zwangsläufiger Durchgangszustand beinahe jeder der Degeneration verfallenen Zelle. Eine Erklärung für ihre Entstehung kann nicht gegeben werden.

Vielleicht lassen sie sich aber zweckmäßig terminologisch verwerten, wenn man dabei im Auge behält, daß das Stadium der Schalenkugeln nur ein allerdings markantes Zustandsbild im Verlaufe der Degeneration ist, daß aber weder den Beginn noch das Ende der Entartung darstellt.