

(Aus der Prosektur des Kaiser Franz Josef-Spitales in Wien.  
Vorstand: Prosektor Dr. *Fritz Paul.*)

## Knochenmarksbildung in der Nebenniere<sup>1</sup>.

Von

Dr. **Fritz Paul.**

Mit 8 Textabbildungen.

(*Ein gegangen am 17. Juni 1928.*)

Die ortsfremde Bildung von Knochenmark in seinem organoiden Aufbau ist ein überaus seltenes Vorkommnis, wenn von seinem Erscheinen in Verbindung mit pathologischer Verknöcherung abgesehen wird. Über sein Auftreten *außerhalb* des Knochens liegen bisher nur sehr spärliche Mitteilungen vor. Nachfolgende Beobachtung von Knochenmarksbildung in der Nebenniere ist um so bemerkenswerter, als mit ihr das Symptomenbild eines Morbus Addison verbunden war.

Aus der Krankengeschichte des Falles seien folgende Einzelheiten angeführt.

54jährige Frau, seit 1 Jahr starkes Nachlassen des Gedächtnisses. Seit einigen Monaten häufig Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Ohrensausen und Schlaflosigkeit. Allgemeine Mattigkeit, Schwächegefühl in den Beinen, so daß zuletzt Gehen und Stehen unmöglich. Seit einigen Wochen häufiges Erbrechen meist einige Stunden nach den Mahlzeiten. *Aufnahmefund* 6. III. 28 (III. med. Abt., Vorst.: Hofrat Prof. Dr. *Czyhlarz*): Mittelgroße Kranke, schlechter Ernährungszustand. Hochgradige allgemeine Schwäche, Gedächtnisschwäche. *Haut des Stammes* insbesondere am Bauche *dunkelbraun gefärbt*. An den unteren Gliedmaßen stark herabgesetzte motorische Kraft bei unverändertem Gefühl, Sehnenreflexe beiderseits gesteigert, links Babinski angedeutet. Die Herzähmigung stark nach links verbreitert, *der Blutdruck RR. 90 mm Hg*. Keine Schleimhautpigmentierung. Harnbefund o. B. Wa.R. —.

In der Folge öfteres Erbrechen, starke Kopfschmerzen. 10. III. 28 hochgradige Apathie, Miosis, Pupillenstarre, Babinski links, Cheyne-Stokesches Atmen, Erbrechen, Blutdruck RR. 85. 13. III. Temperaturanstieg bis 41°, Bewußtlosigkeit, über dem linken Unterlappen Dämpfung mit feinblasigem konsonierenden Rasseln. Am gleichen Tage abends (19 Uhr) Eintritt des Todes.

<sup>1</sup> Nach einer Vorweisung in der Vereinigung der pathol. Anatomen in Wien am 26. III. 1928.

Die Leichenöffnung wurde 16 Stunden nach dem Tode am 14. III. 28 von mir vorgenommen. Sie hatte kurz folgendes Ergebnis (Prot. Nr. 266/28):

*Bronchopneumonie mit sehr ausgedehnt zusammengeflossenen lobulären Herden in beiden Unterlappen in vorgeschrifteter Abscedierung. Diffuse eitrige Bronchitis. Hochgradige allgemeine Arteriosklerose, besonders der Gehirn-, Nieren- und Kranzarterien des Herzens. Sehr hochgradige Schrumpfung beider Nieren mit feiner Granulierung der Oberfläche und spärlichen etwas größeren narbigen Einziehungen. Extremer Grad von Hypertrophie der linken Herzklappe und Erweiterung aller Herzabschnitte bei unverschränkt Klappengehäuse. Vielfache kleine — ältere und jüngere — Erweichungsherde und Cystchen bis zu Erbsengröße in den Stammganglien beider Hirnhälften und im Pons. Akutes Hirnödem. Hydrocephalus internus mäßigen Grades.*

Rechte Nebenniere postmortal erreicht mit Höhlenbildung an der Mark-Rindengrenze, sonst ohne Veränderung. In der linken Nebenniere ein ungefähr taubeneigroßer, von der Kapsel überkleideter, am Durchschnitt dunkelroter eigenartig fettlässiger Knoten. Seine Konsistenz markig weich. Nebenniere selbst von annähernd normalem Aufbau, die Rinde von mittlerem Lipoidgehalt mit Einlagerung einzelner erbsengroßer Adenomknoten. Mark reichlich entwickelt (Abb. 1).

Auffallende dunkelbraune Pigmentierung der Haut des Stammes. Das Knochenmark in der Diaphyse des Femur ist gleichmäßig gerötet.



Abb. 1. Agfa-Farbenplatte. Etwas verkleinert. Längsschnitt durch die Nebenniere mit Halbierung des Knotens. Dem Knoten angelagert ein kleines Rindenadenom. Lichtbild nach dem Kaiserling-Präparat.

#### *Histologische Untersuchung.*

Der große Knoten in der Nebenniere ist innerhalb der Rinde derart gelegen, daß ein dünner Saum von Rindenzellbalken, stellenweise nur

in ein bis zwei Lagen, den Knoten allseits umscheidet. Er liegt somit innerhalb der normalen Nebennierenkapsel. Er baut sich aus typischem Knochenmark auf, das besonders in den Randteilen alle Bestandteile eines solchen in seinem organoiden Typus erkennen läßt. Wir finden reichlich Erythrocyten und Erythroblasten, spärlich Myeloblasten, reichlich Myelocyten und Granulocyten (eosinophile, neutrophile und basophile), Fettzellen und endlich Megakaryocyten in charakteristischer Form, Menge und Lage in einem zarten Reticulum mit reichlichen Kapillaren. (Abb. 2 u. 3.) Gegen die Mitte des Knotens nehmen die myeloischen Zellbestandteile an Menge ab, es überwiegen hier Fettzellen und Erythrocyten. Im größten Teile des Umfanges grenzt sich der Knoten durch eine dünne Bindegewebslage gegen die Rindenzellbalken, die ihn umschließen, ab. An manchen Stellen fehlt aber diese Grenzlinie und die Rindenzenlen stoßen unmittelbar an das myeloische Gewebe. In einzelne Reticulumzellen des Knochenmarkgewebes ist eisenhaltiges Blutpigment abgelagert.

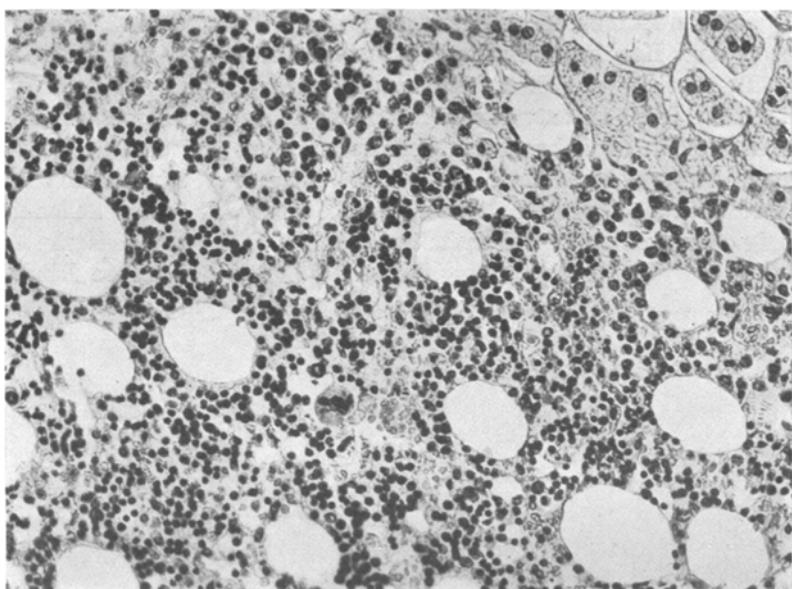


Abb. 2. Randabschnitt des großen Knochenmarksherdes in der Nebenniere. Vergrößerung 350fach. Hämatoxylin-Eosin. Grünfilter.

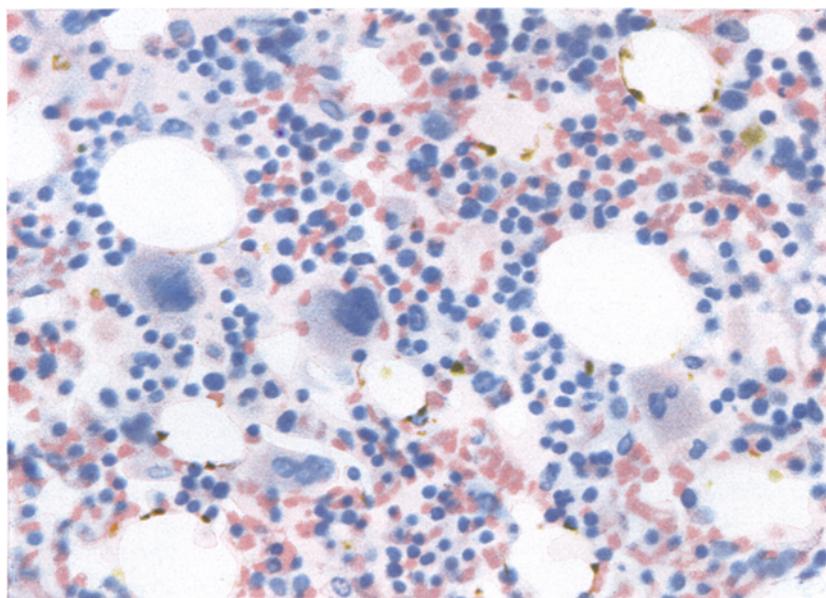


Abb. 3. Agfa-Farbenplatte. Stärkere Vergrößerung des vorigen. Vergrößerung 600fach. Giemsafärbung. Halbwattlampe. Ohne Filter.

Was den Aufbau der übrigen Nebenniere anlangt, deren Parenchym neben dem Knochenmarksherd in genügender Menge vorhanden ist, so unterscheidet er sich im großen und ganzen kaum von der Norm, Rinde und Mark ist entwickelt. In der Rinde sind mehrere kleine Adenomknoten in typischer Form anzutreffen. Im übrigen lässt sie ihre Dreischichtung fast überall deutlich erkennen. Rindenzellbezirke mit reichlichem Lipoidgehalt wechseln mit solchen ab, deren Zellen nur wenig oder gar kein Lipoid enthalten. Die lipoidreichen Adenomknoten sind in die Glomerulosa eingeschaltet. Während die äußere Rindschicht durchaus frei von jeder fremden Zellbeimengung ist, tauchen, je

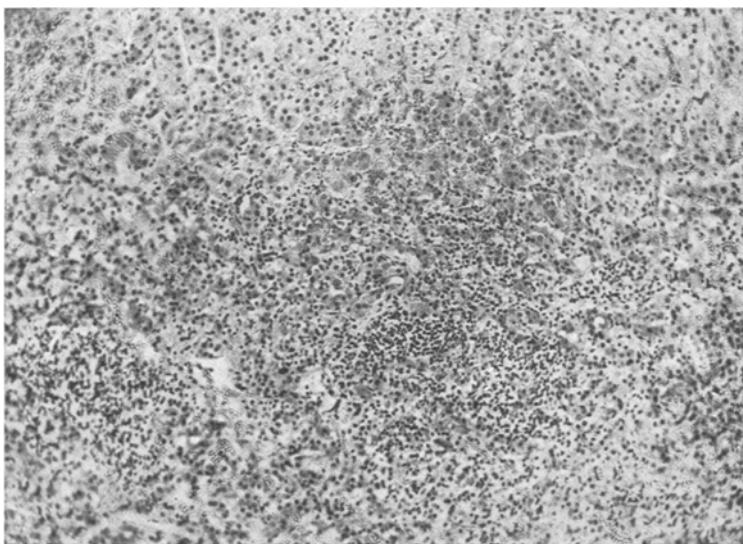


Abb. 4. Nebenniere. Übersicht. Diffuse Infiltration an der Mark-Rindengrenze. Vergrößerung 124fach. Hämatoxylin-Eosin. Grünfilter.

näher man bei der Durchmusterung zum Marke gelangt, am stärksten an der Markrindengrenze, Zellherde auf, die sich zwischen die Rinden-zellbalken einschieben und diese auseinanderdrängen (Abb. 4 und 5). Die Markzellen sind trotz der 16 Stunden nach dem Tode vorgenommenen Leichenöffnung noch gut erhalten, ihre Chromierung gelang jedoch nicht mehr. Überall sind sie aber durch eine starke Zellinfiltration von gleichem Charakter wie an der Markrindengrenze auseinandergedrängt. Der größere Anteil dieser Infiltratzellen entspricht dem kleinen rundzelligen Lymphocytentypus, doch sind allenfalls auch größere Zellen zum Teil von polymorphem Kerntypus eingestreut. Im Giemsapräparat gelingt es, eine genauere Differenzierung dieser Zellformen durchzuführen. Neben den lymphocytenähnlichen kleinen Rundzellen sind reichlich größere

protoplasmareichere Zellen anzutreffen, deren Kernform und Basophilie des Protoplasmas mit angedeuteter Granulierung sie unschwer als Myelocyten erkennen läßt. Dazwischen finden sich typische Erythroblasten (Normoblasten) zum Teil mit noch basophilem Plasma, Myeloblasten mit charakteristischer Zell- und Kernform, hie und da Zellen mit Doppelkernen (amitotische Kernteilung), Zellen vom Charakter der Plasmazellen und zuletzt vielgestaltigkernige Granulocyten (Abb. 6). Die Anstellung der Oxydasreaktion im Gefrierschnitt bestätigt diese Auffassung der Zellformen insofern, als die positive Indophenolblausynthese, die ein Teil der Zellen gibt, ihre myeloische Natur

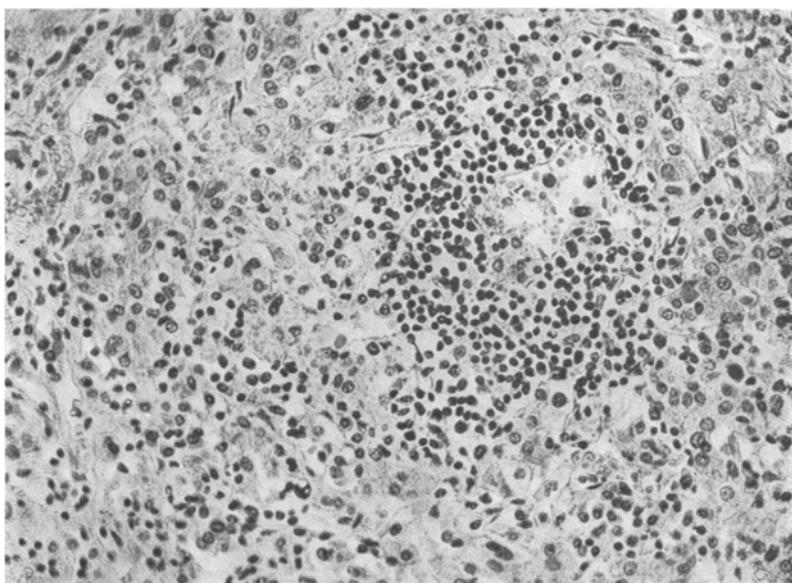


Abb. 5. Teilbild des vorigen. Vergrößerung 350fach. Hämatoxylin-Eosin.

beweist. Die diffuse Zelleinlagerung fließt mancherorts zu größeren knötchenförmigen Zellkomplexen gleicher Art zusammen (Abb. 7), und endlich finden sich mehrere typisch ausgeprägte Knochenmarksherde vom gleichen Aufbau, wie sie der große Knoten zeigt (sie waren schon makroskopisch am Durchschnitt als kleinste dunkelrote Herde zu sehen) (Abb. 8). Von der diffusen Durchsetzung bis zur knötchenförmigen Ausbildung typischen Knochenmarksgewebes lassen sich alle Übergänge an einem Schnitt verfolgen. Die Identifizierung der Infiltratzellen mit Bestandteilen des Knochenmarkes wird durch das innige Nebeneinander von typischem Knochenmarksgewebe neben ihnen wesentlich erleichtert.

Das Knochenmark im Femur und im Wirbelkörper zeigt im wesentlichen den gleichen Zellcharakter wie das myeloische Gewebe in der Nebenniere. Hier wie dort rege Myelo- und Erythropoese.

Die Nieren weisen die Bilder der arteriosklerotischen Schrumpfung auf mit hyaliner kleiner herdförmiger Glomerulusverödung, lymphocytärer Infiltration, Hyalinisierung der Arteriolen und Vasa afferentia. Daneben auch Sklerose der größeren Arterien.

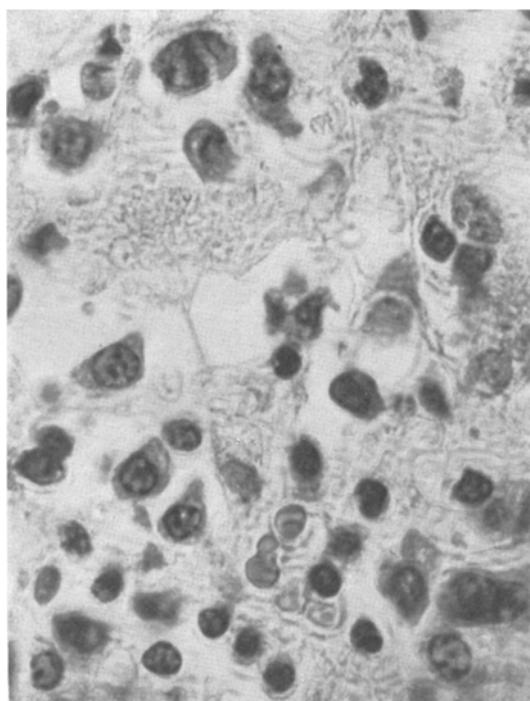


Abb. 6. Vielgestaltigkeit der Infiltratzellen. Vergrößerung 1380fach.  
Färbung nach Giemsa. Grünfilter.

Bei kritischer Beurteilung des pathologisch-anatomischen Befundes im Zusammenhang mit dem klinischen Krankheitsbilde drängen sich folgende Fragen auf:

1. Wie ist die Bildung von Knochenmarksgewebe in der Nebenniere zu erklären?
2. Liegt tatsächlich ein Morbus Addison vor?
3. Wenn ja, bestehen zwischen der Nebennierenveränderung und dem Morbus Addison in vorliegendem Falle ursächliche Beziehungen?

Ad 1. Die erste Beobachtung von Knochenmarksgewebe in der Nebenniere stammt von Gierke aus dem Jahre 1905. Der gelegentlich eines Sektionskurses

zufällig aufgefundene (nach den angeführten Maßen) ungefähr kirschgroße Knoten in der rechten Nebenniere erwies sich bei der histologischen Untersuchung als typisches Knochenmark. Es fehlten nur ausgereifte Leukocyten. Im übrigen deckt sich makroskopische und mikroskopische Beschreibung mit vorliegender Beobachtung in allen Punkten. *Gierke* erwähnt ferner ein von ihm im Heidelberger Pathol. Institut gesehenes Präparat, dessen mikroskopisches Bild ganz mit seinem Falle übereinstimmte. Nähere Angaben darüber fehlen. Über die Deutung, die *Gierke* diesen Beobachtungen gibt, wird noch später die Rede sein.

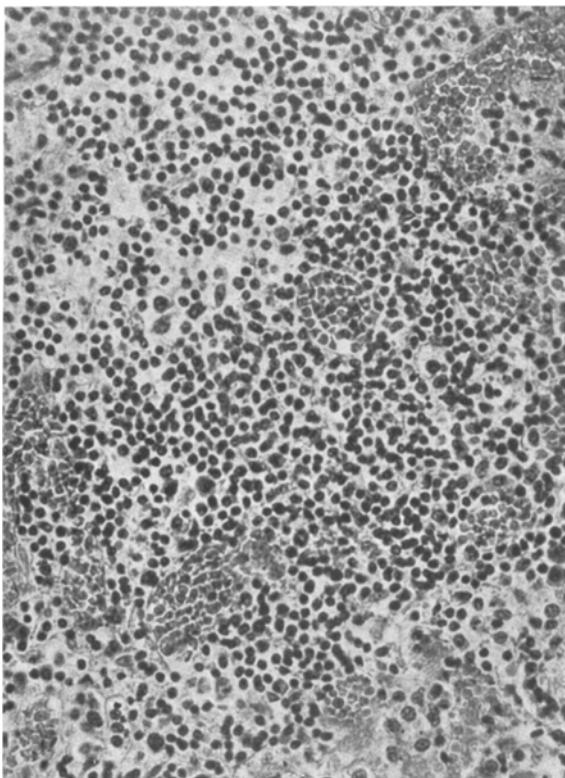


Abb. 7. Größere knötchenförmige Komplexe dichtester Zelldurchsetzung. Man beachte auch hier die Vielgestaltigkeit der Infiltratzellen, besonders bei Lupenbetrachtung. Färbung nach *Giemsa*. Vergrößerung 450fach. Grünfilter.

Die 3. Beobachtung von *Hopf* (1913) findet sich im Handbuch von *Henke-Lubarsch* (Kapitel „Nebenniere“ von *Dietrich* und *Sieg mund*) angeführt. Als Inauguraldissertation war mir diese Mitteilung im Original nicht zugänglich.

*Mieremet* beschrieb im Jahre 1919 eine wie im Falle *Gierke* kirschgroße Geschwulst in der linken Nebenniere als Zufallsbefund bei der Leichenöffnung eines an Speiseröhrenkrebs verstorbenen 53jährigen Mannes. In der anderen Nebenniere fanden sich nur kleine Rindenadenome. Auch hier waren in dem Knoten alle Bestandteile des Knochenmarkes vertreten, auch polynukleäre Leukocyten (positive Oxydasereaktion), die bei *Gierke* gefehlt hatten. Die übrige Beschreibung, wie Abgrenzung

gegen das Nebennierengewebe, makroskopisches und mikroskopisches Aussehen, wird von den genannten Beobachtern so übereinstimmend geschildert, daß sie für alle vorliegenden Fälle einheitlich gegeben werden könnte. Hinsichtlich der Deutung schließt sich *Mieremet* an *Gierke* an.

In einer Arbeit über Heterotopie des Knochenmarks teilte *Herzenberg* einen Fall von Knochenmarksbildung in einer akzessorischen Nebenniere mit. Hier fand sich ein vom Lig. hepatoduodenale gestielt ausgehendes, frei in die Bauchhöhle ragendes kirschengroßes Gebilde, das histologisch aus einem zentralen Anteil von Knochenmarksgewebe bestand, das allseits von einem 1—2 mm breiten Nebennierenrindensaum umgeben war. Wie bei allen akzessorischen Nebennieren, fehlte ein chromaffiner Markanteil. Von Knochenmarksgewebe fanden sich in organoidem

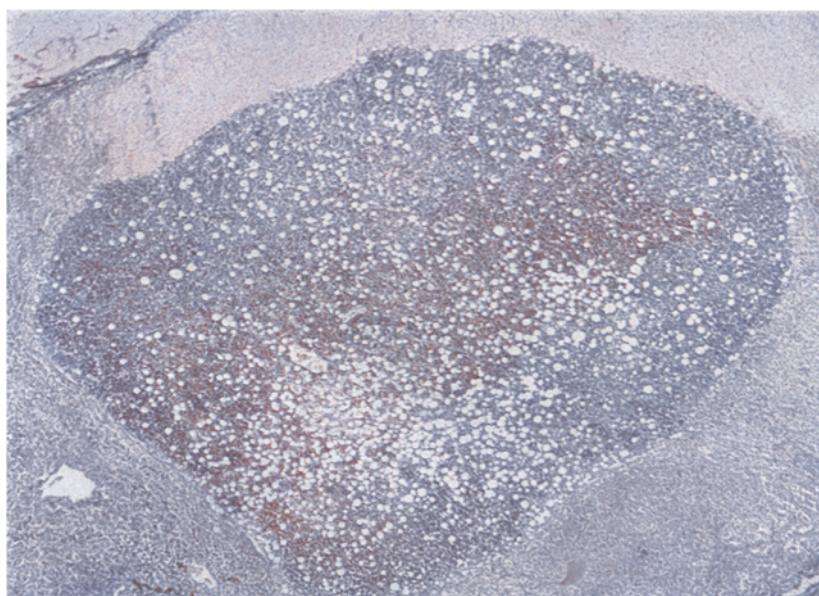


Abb. 8. Agfa-Farbenplatte. Kleiner Knochenmarksherd in der Nebennierenrinde. Vergrößerung 30fach. Halbwattlampe. Ohne Filter.

Aufbau Erythrocyten, Normoblasten, Myeloblasten, Myelocyten, Fettzellen und Reticulum. Außerdem Hämosiderinablagerung.

Endlich erwähnt *Dieckmann* bei einem Fall von lipoider Schrumpfniere ebenfalls typisches Knochenmarksgewebe innerhalb der Nebennierenrinde. In unmittelbarer Nachbarschaft dieser Bildung war ein Rindenadenom und ein cystisches Hämolympangiom anzutreffen. Es fand sich ferner Hämosiderin in Reticulumzellen des Knochenmarksgewebes.

Somit liegen insgesamt 6 Beobachtungen von ortsfremder Knochenmarksbildung in der Nebenniere vor, denen sich vorliegender Fall als 7. anschließt. An Größe der Bildung übertrifft er alle bisherigen Funde.

In der Aussprache zu meiner Vorweisung erwähnten *Priesel* und *Sternberg* je einen entsprechenden Befund. Die Knochenmarksherde waren hier nur sehr klein.

Die sonstigen Funde von ortsfremdem Knochenmark an anderen Orten (Hilus der Niere) finden sich bei *Herzenberg* angeführt. Auch sie sind recht spärlich. Zu erwähnen wäre noch die nicht ausführlich veröffentlichte Beobachtung von *Koritschoner*, die er in der Wiener Vereinigung der pathologischen Anatomen im Jahre 1919 vorzeigte. Es handelte sich um einen Zufallsbefund von extramedullärem Knochenmarksgewebe neben der Wirbelsäule bei einem Fall von perniziöser Anämie.

Für die Formentstehung dieser Bildungen scheint mir die ausführliche Arbeit von *Paunz* über die Rundzellherde in der Nebenniere besonders wichtig. *Aschoff* teilte die Rundzellherde, deren Entstehungsweise im Schrifttum viel umstritten ist, in 3 Gruppen ein und erwähnt als 2. Gruppe Blutbildungsherde bestehend aus Myeloblasten und Erythroblasten, die hauptsächlich in perikapillärer Lagerung und besonders häufig bei angeborener Syphilis in den letzten fotalen Monaten vorkommen. Es ist bemerkenswert, daß diese Herde nach der Geburt sehr rasch restlos verschwinden. Die im höheren Alter nachweisbaren Rundzellherde bestehen nach *Aschoff* aus kleinen Lymphocyten, Plasmazellen und größeren protoplasmareichen Zellen mit großem Kern, zierlichem Chromatingerüst und deutlichen Kernkörperchen, die er als jüngere Vorstufe der Lymphocyten, als Lymphoblasten auffaßt und als histologische Merkmale chronischer Reizzustände deutet. Auf Grund sehr eingehender Studien kommt *Paunz* zu dem Schlusse, daß die Elemente der Rundzellherde in der Nebenniere sämtlich von den Reticulumzellen und Adventitialzellen abgeleitet werden können. Der makrophage Apparat in der Nebenniere reagiert nach diesem Forscher bei gewissen Umständen auf gewisse Schädlichkeiten mit Schwellung, Proliferation, Veränderung der Färbbarkeit und reichlicher Fett- und Hämosiderinspeicherung. Aus diesen „gereizten“ Zellen entstehen dann andere Zellformen, die größeren freien Makrophagen, die Monocytären Zellen mit reichlichem Fett- und Hämosideringehalt, die typischen Plasmazellen, die größeren Rundzellen mit intensiv basophilem Protoplasma usf. Mit der Zeit sollen dann die verschiedenen Rundzellen zu den kleinen lymphocytenähnlichen Gebilden zusammenschrumpfen. Somit stellt sich *Paunz* im Gegensatz zu der Auffassung von *Wiesel*, wonach die kleinen Rundzellen in der Nebenniere Sympathicusbildungszellen darstellen, und faßt sie sämtlich als Histiocyten im Sinne von *Aschoff* und *Kiyono* auf, die aus dem reticulo-endothelialen System abstammen. Über die Berechtigung dieser durch sehr eingehende Untersuchungen an einem stattlichen Materiale begründete Auffassung der Rundzellen in der Nebenniere hinsichtlich ihrer Abstammung überhaupt, der ich mich durchaus anschließen möchte, soll hier nicht gestritten werden. Mit ihr wird aber die Frage aktuell, ob sich die Blutbildungsherde in den besprochenen Fällen des Schrifttums und in vorliegendem Falle aus ortssässigen Zellen entwickelt haben und aus welchen, oder ob es sich um eine Koloni-

sation aus dem Blutwege eingeschwemmter Zellen handelt. Im Zusammenhang mit dieser Frage muß auch erörtert werden, ob embryonal versprengte Keime der fötalen Blutbildung zur Erklärung dieser Bildungen herangezogen werden müssen.

*Gierke* hat die Ansicht vertreten, daß die Knochenmarkseinsprengungen in der Nebenniere als Geschwulstbildung aufzufassen sind, die sich selbstständig in der Nebenniere entwickelt haben. Unter einer großen Anzahl daraufhin von ihm untersuchter Nebennieren fand er noch mehrmals kleinste Herde in der Rinde, die aus Rundzellen, Fettzellen und Blutpigmentablagerungen bestanden und die er als Vorläufer der geschwulstartigen Bildungen deutet. Nach diesem Verfasser ist die zellige Zusammensetzung in seinen Fällen doch etwas anders als in dem der Blutbildung dienenden Knochenmark der Rippe oder des Sternum. Er vermißte vor allem die eosinophilen Zellen. Auch wich der Aufbau durch mangelhafte Gefäßversorgung von dem des Knochenmarkes ab. *Gierke* meint endlich, daß die Bildungen auf versprengte Blutbildungszellen zurückgehen, die durch das Einsprossen des sympathischen Markgewebes in die Nebenniere verlagert wurden. Wie bereits erwähnt, schloß sich *Mieremet* dieser Auffassung an. *Herzenberg* hat demgegenüber geltend gemacht, daß für ihren Fall diese Entstehungsmöglichkeit nicht zutreffen könne. „Die Natur konnte kein natürlicheres Experiment zum Beweis der Unmöglichkeit einer solchen Annahme ausführen, als daß sie Knochenmarkgewebe in eine akzessorische Nebenniere verlagerte. Letztere besitzt keine Marksubstanz, und eine Immigration der Sympathogonien findet hier nicht statt.“ *Herzenberg* ist vielmehr der Ansicht, daß sich das Knochenmarkgewebe, sei es in der embryonalen, sei es in einer späteren Zeit, autochthon aus dem Kapillarendothel entwickelte. In ihren Schlußsätzen betont sie, daß die Möglichkeit einer extramedullären Blutbildung weit über die Grenzen der uns bekannten klassischen Fundstellen hinausgeschoben werden müsse.

Eng mit der Frage der Knochenmarksbildung in der Nebenniere ist die Frage der extramedullären Markbildung überhaupt, der sogenannten myeloischen Metaplasie verknüpft. Der so lange strittige Punkt, ob Kolonisation oder autochthone Entstehung, scheint wohl endgültig dahin geklärt, daß die extramedullären myeloischen Zellherde nicht durch Metastasierung myeloischer Gebilde, sondern an Ort und Stelle aus bereits vorhandenem Zellmaterial entstehen. Erörtert wird nur die Frage, ob sie durch Wucherung vereinzelter, von vornherein in den befallenen Organen vorhanden gewesener — embryonal versprengter — myeloischer Zellen oder durch Neubildung solcher aus Histiocyten, Adventitiazellen, Gefäßendothelen erklärt werden können. Der Umstand, daß myeloische Metaplasie im allgemeinen an solchen Stellen vorkommt, an welchen während der embryonalen Periode Blutbildung stattfindet,

und daß die Lagerung der extramedullären myeloischen Herde stets in der Umgebung der Blutgefäße genau der Lage der Blutbildungsherde in den fötalen Organen entspricht, schien *Paltauf* für die Vorstellung zu sprechen, daß bisweilen bei der Umstellung der embryonalen zur extrauterinen Blutbildung kleinste Reste funktionsfähigen blutbildenden Gewebes an verschiedenen Körperstellen, statt wie gewöhnlich sich zurückzubilden, erhalten bleiben. Solche erhaltene kleinste Inseln blutbildenden Gewebes könnten später unter der Einwirkung entsprechender Reize in Wucherung geraten und so das Bild der myeloischen Metaplasie hervorrufen. Die gleiche Auffassung vertritt bis in die jüngste Zeit *Sternberg*.

Die neuere Forschungsrichtung geht dahin, den Adventitiazellen *Marchands* und anderen histiocytären Zellen als unreifen „Stammzellen“ die Fähigkeit zuzuerkennen, auf entsprechende Reize mit der Bildung myeloischen Gewebes zu reagieren. *Dieckmann* hat durch Tierversuche zu begründen versucht, daß unter Umständen die makrophagen Endothelien auch im postfötalen Leben ihre ursprüngliche Myeloblastennatur wieder erlangen können und so in den verschiedensten Organen zur Entstehung von Blutbildungsherden Veranlassung geben können. Auf Grund theoretischer Erwägungen und der bereits angeführten Beobachtung kam er zu der Auffassung, daß die Rundzellenherde in der Nebenniere wohl nichts anderes als Blutbildungsherde darstellen. Soweit sie die Rundzellherde in der Nebenniere betrifft, ist *Paunz* dieser Meinung mit der Begründung entgegengetreten, daß es ihm kein einziges Mal gelang, Erythroblasten in den Rundzellenherden nachzuweisen, ebenso nicht, durch den positiven Ausfall der Oxydasereaktion gewisse Zellen als sichere Angehörige des myeloischen Systems zu erkennen. Meines Erachtens geht *Paunz* mit dieser Ablehnung zu weit. Wenn er meint, „daß in der Nebenniere den makrophagen Elementen eine so hochgradige Metaplasie in doppelter Richtung, einmal zur Umwandlung in echte Lymphocyten, das andere Mal zur Umwandlung in den myeloiden Zelltypus zuzusprechen, eine recht gewagte Theorie sei“, so fehlt ihm für diese Behauptung die Unterlage. Wenn *Dieckmann* auf die Mißachtung hinweist, in die alle Arten von Übergangsbilder geraten sind, wie die Unmöglichkeit, aus dem morphologischen Nebeneinander entstehungsgeschichtliches Nacheinander mit überzeugender Kraft zu formen, so ist ihm darin nur beizustimmen. Von diesem Fehler ist aber auch die Arbeit von *Paunz* nicht ganz freizusprechen, denn auch er schließt meist aus dem Nebeneinander auf ein Nacheinander, wenn er die verschiedenartigen Formen der Makrophagen zu kleinen Lymphocyten zusammenschrumpfen läßt. Wäre nicht das Umgekehrte ebenso möglich? Ganz wird sich ja eine konsekutive Betrachtungsweise auch aus einer rein morphologischen Arbeit nie ausschalten lassen. Denn letzten Endes

beruht auf ihr ein großer Teil der pathologisch-histologischen Diagnostik. In folgerichtiger Verfolgung seiner Gedankengänge und Befunde müßte eigentlich *Paunz* zu dem Schlusse kommen, daß den Zellen, denen er eine doch recht weitgehende Differenzierungsmöglichkeit zubilligt, auch eine Differenzierungsmöglichkeit in eine andere Richtung, nämlich zur Bildung myeloischen Gewebes nicht abgesprochen werden kann. Die Fälle des Schrifttums und insbesondere der vorliegende Fall beweisen diese Möglichkeit. Allerdings muß dabei einschränkend bemerkt werden, daß die „Makrophagen“ bereits differenzierte Zellen sind, die sich nicht mehr in der Richtung der Differenzierung zu myeloischen Zellen umwandeln können. Die „Stammzelle“ katechogen ist die ganz undifferenzierte Mesenchymzelle, und *diese* ist es, die sich in *jeder* Richtung differenzieren kann. Mit *Silberberg* möchte ich in der Annahme eines trialistisch überbrückten Unitarismus im postembryonalen Leben übereinstimmen. Die Annahme von *Silberberg* ist durch sehr umfassende experimentelle Studien gut begründet. Nach ihm können sich im erwachsenen Körper aus der *gleichen* Stammzelle immer nur Zellen der gleichen Art herausentwickeln, insofern als ein Übergang einmal differenzierter Zellen in Zellen anderer Art, also etwa lymphatischer zu monocytairen oder myeloischen und umgekehrt, unbedingt auszuschließen ist. Überbrückten Unitarismus nennt *Silberberg* seine Annahme deswegen, weil sich alle Blutzellen letzten Endes aus dem Mesenchym entwickeln. „Das Mesenchym ist eben das einzige Gewebe, welches auch im erwachsenen Organismus embryonale Entwicklungsmöglichkeiten weiter behält.“ Im Sinne des Trialismus unterscheidet *Silberberg* drei unter sich selbständige Systeme mit eigenen Funktionen: das myeloische, das lymphatische und das makrophage System. Wir sehen also, daß die Annahme der myeloischen Metaplasie aus embryonal *versprengten Keimen* ganz überflüssig ist; denn die undifferenzierte Mesenchymzelle ist eine Zelle mit dauernd embryonalen Eigenschaften, die überall in den Körperelementen vorhanden ist und gar nicht erst „versprengt“ werden muß, um auf entsprechende Reize nicht nur mit der Bildung makrophager (histiocytärer) Zellen zu antworten (in der Differenzierungsrichtung zur Plasmazelle und zum Monocyten), sondern auch mit der Bildung myeloischen Gewebes.

Zweifellos entstehen bei vorliegender Beobachtung die Knochenmarksherde autochthon in der Nebenniere aus den Infiltratzellen. Denn neben den indifferenten Lymphoidzellen, die ich doch mehr als *Vorstufen* (Stammzellen) auffassen möchte (im Gegensatz zu *Paunz*, der sie für *Endstadien* hält), findet man bereits solche Gebilde, die bereits weiter in der myeloischen Reihe entwickelt, positive Indophenolblausynthese geben. Das innige Nebeneinander sämtlicher Stufen der Myelo- und Erythropoese bis zur unreifen Stammzelle, auf der einen

Seite noch regellos, auf der anderen Seite in organartigem Aufbau zu voll ausgebildetem Knochenmark entwickelt, spricht wohl zwingend für ein Nacheinander, wenn auch ein direkter Beweis dafür nicht zu erbringen ist. Maßgebend scheint mir nur die Art des Reizes zu sein, warum das eine Mal Makrophagen, Plasmazellen u. a., das andere Mal lymphatisches Gewebe und endlich myeloisches Gewebe aus dem mesenchymalen (histiocytären) Zellapparat entstehen. Nur diesem, wozu ich auch die Reticulumzellen in der Milz und der Lymphknoten (vielleicht auch die Kupferschen Sternzellen in der Leber?) rechnen möchte, wäre die Fähigkeit einer Differenzierung in verschiedene Richtung zuzuerkennen. An eine Entdifferenzierung einer bereits differenzierten Zelle, wie dies *Dieckmann* annimmt, kann ich nicht glauben. Mit einer gewissen Abänderung möchte ich mich endlich dem Ausspruche *Dieckmanns* anschließen: „Steht vor der Metaplasie die endotheliale Reizung in der beschriebenen Form, so würde der metaplastische Prozeß viel, wenn nicht alles verlieren, was ihn an Spezifität zugeschrieben wird, und kaum noch als ein durch das Bedürfnis an Blutelementen in Gang gesetzter Kompensationsvorgang zu deuten sein.“ Nur würde ich an Stelle des Ausdruckes „endotheliale Reizung“ den einer mesenchymalen (histiocytären) Reizung setzen.

Welcher Reiz in vorliegendem Falle die Knochenmarksbildung ausgelöst hat, muß unbeantwortet bleiben. Über den Zeitpunkt seines Auftretens wird noch später die Rede sein. Festzuhalten wäre nur, daß in unserem Falle eine krankhaft veränderte Nebenniere vorliegt, die es vielleicht gestattet, auf ihre Funktion zu schließen. Nach *Paunz* steht es fest, daß bei allen morphologisch faßbaren Veränderungen auch mit einer abwegigen Leistung des betreffenden Organes zu rechnen ist. Damit kommen wir zum 2. Punkt vorliegender Betrachtung.

Ad 2. Hat man klinisch einen Symptomenkomplex vor sich, der im wesentlichen aus Adynamie, Apathie, niedrigem Blutdruck, Bronzefärbung der Haut und Schleimhäute besteht, so spricht man von einem Morbus Addison und sucht seine anatomische Grundlage in einer Erkrankung der Nebenniere. Klinisch treten oft noch Verdauungsstörungen, Brechneigung oder zunehmendes Erbrechen, teils Verstopfung, teils Durchfälle hinzu. In unserem Falle stehen alle diese Erscheinungen im Vordergrund des klinischen Krankheitsbildes. Wie aus der Krankengeschichte hervorgeht, zeigte die Pat. das Bild einer hochgradigen körperlichen und geistigen Hinfälligkeit und Schwäche, Erbrechen, starke Pigmentierung der Haut und bei mehrmaliger Messung einen Blutdruck von 85—90 mm Hg. Eine Schleimhautpigmentierung fehlte zwar, doch ist die Pigmentierung beim Morbus Addison von allen Erscheinungen die unsicherste. Kommt doch chronischer Nebennierenausfall mit allen anderen Zeichen der Addisonschen Krankheit ohne Vermehrung des

Hautpigmentes vor. Jedenfalls scheint es mir berechtigt, in vorliegendem Fall von dem Symptomenkomplex eines Morbus Addison zu sprechen. Allerdings stellte nicht der Nebennierenausfall, sondern eine interkurrente Pneumonie die Todesursache dar. Möglicherweise hätte sich sonst auch die fehlende Schleimhautpigmentierung eingestellt.

Ad 3. Das pathologisch-anatomische Substrat des Morbus Addison ist wie bekannt meist eine verkäsende Tuberkulose der Nebennieren mit vollständiger Organzerstörung, in zweiter Linie die sogenannte zytotoxische Schrumpfnebenniere, über welche eine eingehende Bearbeitung in jüngster Zeit von *Kovacs* vorliegt, endlich selten einfache Nebennierenatrophie. Entsprechend unserer Kenntnis von der lebenswichtigen und bedeutungsvollen Rolle der Rinde beim *akuten* Nebennierenausfall hat sich eine Auffassung entwickelt, die auch beim *chronischen* Nebennierenausfall id est Morbus Addison der Rinde eine größere Rolle zuschreibt als dem Marke. Allerdings ist stets bei der Entstehung des voll entwickelten klinischen Bildes des Morbus Addison auf die engen Beziehungen zwischen Rinde und Mark und ihre gegenseitige Beeinflussung Nachdruck zu legen. Einzelne Anzeichen müssen auf den Markausfall, andere wieder auf den Rindenausfall bezogen werden. Nach *Kovacs* steht es gar nicht mehr in Frage, ob der Morbus Addison auf Rinden- oder Marksuffizienz beruhe, vielmehr müsse die Insuffizienz beider Anteile zusammen für die Entstehung eines Morbus Addison angeschuldigt werden. Sind nun die Veränderungen in der Nebenniere, wie sie vorliegenden Fall charakterisieren, überhaupt imstande, eine Leistungsunfähigkeit der Gesamtnebenniere zu erklären? Morphologisch gewiß nicht. Denn auch bei eingehender Untersuchung muß gesagt werden, daß dem Zellcharakter der Rinden- und Markzellen ein morphologischer Ausdruck ihrer unzulänglichen Funktion fehlt. Auch die Menge des Parenchyms ist kaum gemindert. Anderseits läßt die starke zellige Durchsetzung ganz gleich, als was die Zellen aufgefaßt werden, auf einen krankhaften Vorgang in der Nebenniere gewissermaßen als Indicator schließen. Wir können nicht sagen, *warum*, wohl aber *dab* die Nebenniere in ihrer Gesamtheit mangelhaft funktioniert haben muß. In gewisser Analogie zu vorliegendem Falle stehen Beobachtungen des Schrifttums, wo sich bei Morbus Addison nur Rundzellherde in der Nebenniere fanden. So beschreibt *Langerhans* einen genau untersuchten Fall von Morbus Addison, bei dem sich eine starke Rundzellinfiltration als einziger pathologischer Befund auffinden ließ. Diese Rundzellherde waren an einzelnen Stellen kaum von den Follikeleinrichtungen des Darmschlauchs zu unterscheiden. Es fehlten alle Anzeichen einer Neubildung und Vermehrung der fasrigen Zwischensubstanz und das Parenchym, welches überhaupt keine regressiven Veränderungen zeigte, war von den rundlichen kleinen, für Lymphocyten gehaltenen Zellen nur auseinandergedrängt. Ähn-

liche Beobachtungen liegen von *Karakascheff* vor. Wieder sehen wir den innigen Zusammenhang zwischen Auftreten von Zellinfiltration und abwegiger Leistung der Nebenniere. Es scheint nach all dem ganz zweifellos, daß die zellige Infiltration die *Folge* eines Reizes unbekannter Art ist, wahrscheinlich toxischer Natur, der in erster Linie die Funktion der Nebenniere beeinträchtigt (siehe auch die Blutpigmentablagerung in allen Fällen) und letzten Endes auch zu morphologischen Veränderungen an den Parenchymzellen führen kann. Ob einfache Rundzelleinlagerung oder myeloische Metaplasie mit Bildung von Knochenmarksgewebe entsteht, wäre dann lediglich abhängig von der Art des Reizes und der Reizbeantwortung. Mußte die Frage nach dem Vorhandensein eines Morbus Addison für vorliegenden Fall bejaht werden, so müssen wir nach der heutigen begründeten Vorstellung von seiner Entstehungsweise seine Ursache in einer abwegigen Funktion des Nebennierenewebes suchen, wenn auch für die *Zellinsuffizienz* ein histologisch-morphologischer Ausdruck nicht vorliegt.

Aus dem Studium der Krankengeschichte und des Obduktionsbefundes können wir mit einiger Sicherheit auch den Zeitpunkt ablesen, wann diese Veränderungen in der Nebenniere eingesetzt haben müssen. Im Gegensatz zu den Befunden beim einfachen Tod an chronischer Nebenniereninsuffizienz mit herabgesetztem Blutdruck, war für unseren Fall die ganz übermäßige Hypertrophie der linken Herzklappe besonders auffallend. Für sie war in der schweren Arteriosklerose und der durch sie bedingten arteriosklerotischen Nierenschwundpfung eine ausreichende Grundlage gegeben. Nicht im Einklang damit stand aber der ungewöhnlich niedrige Blutdruck. Sind wir doch gewohnt, Herzhypertrophie, arteriosklerotische Nierenschwundpfung und erhöhten Blutdruck stets vereint zu finden. So müssen wir annehmen, daß sich der Blutdruck erst dann erniedrigt hat, als die Herzhypertrophie und die Nierenschwundpfung bereits voll entwickelt war. Damit ist aber auch der ungefähre Zeitpunkt bestimmt, von dem an sich die Leistungsänderung der Nebenniere und damit die histologischen Veränderungen ausgebildet haben. Jedenfalls scheint es sicher, daß die Knochenmarksbildung nicht auf eine frühe Jugend zurückgehen kann, sondern erst in den letzten Monaten aufgetreten ist. Ob sich die Veränderungen in der Nebenniere wieder zurückbilden und die Funktion wieder herstellen hätte können, wenn nicht die Bronchopneumonie zum Tode geführt hätte, läßt sich ebensowenig beantworten wie die Frage, ob die geschilderte Veränderung den Beginn einer zytotoxischen Schrumpfnebenniere darstellt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß in einem Falle von klinischem Morbus Addison Knochenmarksbildung in der Nebenniere ohne wesentliche Veränderungen der Parenchymzellen gefunden wurde. Das Knochenmarksgewebe ist autochthon in der Nebenniere aus dem mesenchy-

malen histiozytären Zellapparat als Folge eines (toxischen?) Reizes entstanden, der die Nebenniere getroffen hatte und gleichzeitig zur Dysfunktion des Organes Veranlassung gab. Anhaltspunkte für die ursächliche Entstehung dieser Bildung ließen sich nicht gewinnen.

---

### Literaturverzeichnis.

Zusammenfassende Darstellungen: *Dietrich* und *Siegmund*, Abschnitt „Nebenniere“ im Handb. d. pathol. Anat. von Henke-Lubarsch 8 (1926). — *Sternberg*, Abschnitt „Blut und Lymphknoten“ im gleichen Handb. 1, I (1926). — Ferner: *Dieckmann*, Virchows Arch. 239, 451 (1922). — *Gierke*, Beitr. path. Anat. 7 (Suppl.), 311 (1905). — *Herzenberg*, Virchows Arch. 239, 145 (1922) (Lit.). — *Kovács*, Beitr. path. Anat. 79, 213 (1928). — *Mieremet*, Zbl. Path. 30, 403 (1919). — *Paunz*, Virchows Arch. 242, 138 (1923) (Lit.). — *Silberberg*, Virchows Arch. 267, 433 (1928).

*Anmerkung bei der Korrektur:* Während der Drucklegung dieser Mitteilung wurden zwei Beobachtungen von Knochenmarksgewebe in der Nebenniere veröffentlicht, und zwar:

1. *Knabe*, Zbl. Path. 43, 57 (1928). 75 jährige Frau, Zufallsbefund in der rechten Nebenniere. Größe des Knochenmarksherdes 7 × 6 mm.

2. *Omel'skyj*, Zbl. Path. 44, 1, (1928). Zufallsbefund in der linken Nebenniere. Größe 8 × 4 $\frac{1}{2}$  mm.

Beide Autoren nehmen eine embryonale Keimversprengung an.

Ferner berichtete *Pick* in der Berl. Ges. f. pathol. Anat. u. vergl. Path. in der Sitzung am 19. VII. 1928 (Ref. Klin. Wochenschr. 1928, 1712) über einen Fall von retropleuraler tumorförmiger Heterotopie roten Knochenmarkes bei einer 70 jährigen Frau mit Magenca, sekundärer Anämie und Hämosiderose.

---