

(Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe — Vorstand: Prof. Dr. *Elemér Scipiades* — und aus dem Institut für Pathologische Anatomie — Vorstand: Prof. Dr. *Béla Entz* — in Pécs, Ungarn.)

## **Beiderseitige angeborene Aplasie der Nebennieren mit accessorischer Nebenniere.**

Von

**Dr. Konrad Beöthy und Dr. Josef Szalay.**

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 6. August 1929.)

Es sind mehrere Entwicklungsstörungen der Nebennieren bekannt. Häufig sind die Störungen ihrer Lage, welche — nach *Miloslavich* — angeborene und erworbene sind. Jene betreffen die vollständige oder unvollständige Verlagerung unter die Kapsel der Nieren. Unter diese ist die extracapsuläre Lage einzureihen. *Poll* rechnet auch die accessorigen Nebennieren zu den Störungen der Lage, und zu Orten des gewöhnlichen Vorkommens dieser die Nierengegend, den retroperitonealen Raum, den Intermedialraum und die Gegend der Geschlechtsorgane. Mit Wahrscheinlichkeit sind auch die Fälle — wenigstens zum Teil — hierher einzureihen, in welchen die Untersucher die Nebennieren nicht fanden, deren Unterentwicklung oder Mangel annahmen. Eine andere Entwicklungsstörung der Nebennieren besteht darin, daß diese nicht eine vollkommene Entwicklung erreichen, sondern auf einer gewissen Stufe stehenbleiben. Diese Art der Entwicklungsstörungen wurde meistens bei Neugeborenen beobachtet, die gleichzeitig mit einer Entwicklungsstörung des zentralen Nervensystems geboren wurden, wie Anenkephalie, Akranie, Cyclopie, Hydrokephalie usf.

Gleichfalls wurden Mißbildungen an den Nebennieren in Zusammenhang mit dem zentralen Nervensystem beobachtet. So mit Hirnhypertrophie, wo eine cystische Degeneration der Nebennieren beobachtet wurde (*Anton*). *Otto* hat eine Verwachsung beider Nebennieren in einem Fall von Enkephalie, ein anderes Mal deren cystische Degeneration beobachtet.

Einen anderen Fall von Entwicklungsstörung der Nebennieren fanden *Kuksch* und *Lemberger*, in Zusammenhang mit einer schmetterlings-

artigen Verwachsung beider Nebennieren, welche entwicklungsgeschichtlich der Hufeisenniere entspräche.

Eine andere, ziemlich seltene Form der Entwicklungsstörung der Nebennieren bildet deren einseitiges oder beiderseitiges angeborenes Fehlen. Von diesen Fällen ist nur der von *Miloslavich* beobachtete Fall bei einer 72jährigen Frau verlässlich, der diesen Fall mit dem Mangel der rechten Niere, des dazu gehörenden Harnleiters und der Gefäße beobachtete. Die anderen Fälle angeblich fehlender Nebennieren sprechen von einem gleichzeitigen Mangel der rechten Niere bei bestehender *Addison*-scher Krankheit.

Der völlige Mangel beider Nebennieren wurde von mehreren Untersuchern mitgeteilt. Daß aber alle diese mitgeteilten Fälle zum völligen Mangel der Nebennieren gerechnet werden können, ist nicht bewiesen, weil in den Fällen nicht nachgewiesen wurde, daß es sich nicht um eine krankhafte Zerstörung der Nebennieren handelte, oder um einen postmortalen Zerfallsvorgang, so, daß die Nebennieren nur an gewohnter Stelle nicht gefunden wurden, oder, daß die Nebennieren etwa verlagert gewesen wären.

Es ist aber aus den Mitteilungen von *Virchow* bekannt, daß der beiderseitige Nebennierenmangel mit dem Leben nicht vereinbar ist. Dies wurde auch durch die Tierversuche von *Brown-Sequard*, *Nothnagel* und *Tizzoni* bestätigt, weil bei den Tieren, denen beide Nebennieren entfernt wurden, Ausfallerscheinungen eintraten, welche sich mit denen bei Mangel der Nebennieren vollkommen deckten, wo der Tod eintrat. Diese Beobachtungen wurden später auch von den Klinikern bestätigt. Eine ganze Reihe von Erfahrungen kennen wir vom Menschen, hauptsächlich aus den Mitteilungen *Simmonds*, bei denen die Nebennieren infolge von hämorrhagischen Infarkten, posttraumatischen Blutungen, Thrombosen, Embolien, eitrigen Prozessen zugrunde gerichtet waren, und in welchen unter den akuten Erscheinungen des Nebennierenausfalles, nämlich Muskelschwäche, Appetitlosigkeit, Abmagerung, Durchfällen, Blutdrucksenkung, Temperaturabfall, Verfallensein, Krämpfen, Tetanie, Delirium, Lähmungen, Schlafsucht, Koma usw., der Tod rasch eingetreten ist. Zu diesen ist die in unserem Institute gemachte Beobachtung zu rechnen, wo bei einem unter ekklampptischen Krämpfen gestorbenen Neugeborenen der einzige pathologisch-anatomische Befund eine, die ganze Substanz der Nebenniere zugrunde richtende Blutung war.

Infolge dieser Beobachtungen und Versuche halten wir die Nebennieren mit Recht für lebenswichtige Organe, obwohl deren Funktion heute noch nicht vollkommen bekannt ist. Über die Funktion der Nebennieren ist — und zwar aus den Beobachtungen von *Biedl* — doch soviel bekannt, daß die entgiftende Wirkung der Muskeltätigkeit und des

Stoffwechsels mit der Adrenalinbildung der Rinde gleichgesetzt werden muß.

Da die Kenntnisse in bezug auf den Mangel der Nebennieren noch einer Ergänzung bedürfen, halten wir die Veröffentlichung eines Falles für berechtigt, bei dem die Erscheinungen des angeborenen beiderseitigen Mangels der Nebennieren durch 62 Stunden klinisch genau beobachtet wurden. Wir halten sie desto mehr für notwendig, weil wir teils bis jetzt einen unbestrittenen beiderseitigen Mangel der Nebennieren im Schrifttum nicht gefunden haben, teils, auch deshalb, weil bis jetzt diese Entwicklungsstörung der Nebennieren — als selbständiges Krankheitsbild nicht bekannt war. Diese wurde nämlich in den gesamten bisher beobachteten Fällen immer mit dem der Entwicklungsstörung des zentralen Nervensystems beobachtet, das heißt, daß die beiden immer gleichgeordnet vorkommen und immer als Ursache der Entwicklungsstörung des zentralen Nervensystems die primäre Entwicklungsstörung der Nebennieren angesehen wurde. Im Gegensatz zu den bisherigen Erfahrungen haben wir keinerlei wichtigere andere Organveränderungen gefunden, wenigstens solche nicht, welche als Folgen des angeborenen Mangels der Nebennieren in ursächlichem, zwangsläufigen Zusammenhang stehen müßten. Der Verlauf unserer Beobachtungen gestaltete sich wie folgt:

Frau K. N., von deren bisherigen Schwangerschaften nur 1 Kind am Leben blieb, 1 tot geboren ist, 3 einige Tage nach der Geburt starben, suchte unsere Klinik in den letzten Tagen ihrer Schwangerschaft auf, d. i. am 3. X. 1928, wo am 6. X., 6½ Stunden nach dem Beginn der Wehen, 15 Minuten nach dem Blasenprung ein 4200 g schweres, 53 cm langes, mit einem Kopfumfang von 36 cm und einem Schulterumfang von 38 cm lebendes männliches Kind geboren wurde. Das Neugeborene wurde 10 Stunden nach der Geburt blaustüchtig, dyspnoisch und zeigte krampfartige Bewegungen. Dieser Zustand der Atemnot löste sich nach 1—2 Minuten. Innerhalb 5 Stunden von dem 1. Anfall gerechnet traten noch 14 gleiche Anfälle auf. Der Facharzt von der Kinderklinik konnte außer Untertemperaturen (35,8° in Mastdarm gemessen) nichts Besonderes beobachten und verordnete Thermophoren. Das stets unter Aufsicht stehende Neugeborene war in den, dem letzten Anfall folgenden 18 Stunden ohne Anfall, erbrach aber auffallend oft und entleerte öfters wässerigen Stuhl. Nach dieser Zeit traten 6 krampfartige, stärkere Atemnotanfälle auf von 2—3 Minuten Dauer, die sich nur nach Verwendung von Hautreizen lösten. Nach diesen Anfällen machte das Neugeborene den Eindruck eines schweren Kranken. Temperatur 35,5—36,5°, neben normalen Puls. Der zugezogene Kinderarzt stellte eklamptiforme Krämpfe fest ohne die Ursache aufklären zu können und verordnete in Anbetracht des großen Flüssigkeitsverlustes ½ stündlich Tee und Stillung alle 3 Stunden neben aufmerksamer Pflege. Darauf folgte wiederum ein anfallsfreies Stadium von 8 Stunden Dauer, dann traten aber durch 18 Stunden mit Pausen von 1—2 Stunden wieder Anfallsgruppen ein, von welchen das Neugeborene nur durch die energischsten Maßnahmen in Form von künstlicher Atmung, Lobelin, Kardiaca befreit wurde. Doch in der 62. Stunde des Lebens gelang es nicht mehr, das Kind aus einer solchen tiefen Bewußtlosigkeit und Apnoë zu erwecken.

Bei der 21 Stunden nach dem Tode vorgenommenen Leichenöffnung wurde folgendes festgestellt: Schwacher Ikterus der Haut. Das Bauchfell glatt, die Bauchorgane von normaler Lage. Zwerchfellstand rechts: unterer Rand der 4. Rippe; links: oberer Rand der 5. Rippe. Thymus zweilappig, dunkelrot, blutreich. Herz o. B. Foramen ovale offen, Ductus Botalli durchgängig. Lungen o. B. Schilddrüsenlappen bohngroß, weich, dunkelrot. *Linke Nebenniere an der gewohnten Stelle nicht auffindbar.* Beide Nieren embryonal gelappt, dunkelrot, o. B. Leber mittelgroß, Kapsel glatt, scharfrandig, blutreich, keine ausgeprägte Zeichnung. *Auch an der Unterfläche der Leber eine rechte Nebenniere nicht auffindbar,* ebenso nicht auf dem Pol der rechten Niere, noch in deren Nachbarschaft. Hoden haselnußgroß, von normaler Schnittfläche.

Da die Nebennieren an keiner Stelle auffindbar waren, wurden die Bauchorgane in Zusammenhang herausgenommen und so untersucht. Retroperitoneal, ventral von dem oberen Pol der linken Niere, gegen die Mittellinie fand sich ein 4 mm langes und  $2\frac{1}{2}$  mm breites graugelbes Gewebe, ohne daß die zugehörigen Gefäße mit freiem Auge auffindbar waren. Nachher wurde die Aorta von hinten aufgeschnitten, und diejenigen Gefäße sondiert, von welchen die Nebennierengefäße gewöhnlich abgehen, nämlich: die Arteria phrenica inferior (Art. suprarenalis superior), die Arteria renalis (Art. suprarenalis inferior), und suchten die von der Aorta abgehenden Art. suprarenales mediae, die auch fehlten. Gleichfalls haben wir die Vena renalis untersucht und die Vena cava inferior, aber auch hier fand sich keine Öffnung, welche einem, wenn auch nur angedeuteten Ursprung eines Nebennierengefäßes entsprochen hätte. Retroperitoneal, hinter den Gefäßen der rechten Niere, 2 cm von dem Hilus fand sich eine linsengroße, graurote Masse im Gewebe, welches die Gefäße begleitet. In Nieren, in Hoden, den Samensträngen, im kleinen Becken und in dem retroperitonealem Raum keine versprengte Keime nachweisbar. Außerdem untersuchten wir histologisch den Thymus, die Carotis und Steißdrüse sowie die Hypophyse. Außer der in der letzteren vorhandenen Hyperämie boten diese Organe keinerlei Veränderungen dar.

Die aus dem in der Nähe der linken Niere gefundenen Gewebe angefertigten, mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitte ergaben folgenden histologischen Befund:

Das  $4\frac{1}{2}$  mm lange und  $2\frac{1}{2}$  mm dicke Gewebe wird von einem gefäßreichen Gewebe umgeben, von welchem die das Organ umgebende bindegewebige Kapsel nicht scharf abgrenzbar ist. Von der bindegewebigen Kapsel dringen feine Balken in das Innere des Organes hinein, welche fast bis in die Mitte zu verfolgen sind (s. Abb. 1). In dem Organe erkennen wir 3, voneinander nicht scharf abgegrenzte Schichten. In den gegen die Kapsel gelegenen Teilen umgeben diese Balken flache, mehr-minder ausgesprochene, aus kubischen Zellen stehende Säulen, welche auf die Oberfläche des Organes teils senkrecht, teils parallel zu ihr liegen. Auffallend sind die zwischen den Balken sich befindenden zahlreichen, mit Blut prall gefüllten Gefäße, welche die aus 2—12 Zellen bestehenden Zellbalken voneinander trennen. Die Kerne der diese Balken bildenden Zellen sind groß, blasig, die Chromatinzeichnung ist darin gut zu erkennen. Gegen das Innere des Organes kommt eine 2. Schicht, ohne scharfe Grenze; deren Zellen denen der schon geschilderten ähneln, aber die von den Zellen gebildeten Balken sind gestreckter, länger und regelmäßiger aneinandergesetzt und machen die Hälfte der Dicke des Organes aus (s. Abb. 2). Das Protoplasma der Zellen läßt sich gleichmäßig rosa färben. Hier ist die reichliche Blutversorgung auffallend, hauptsächlich gegen die Mitte des Organes zu. Diese Schicht geht in eine retikuläre über, deren Zellen den schon geschilderten ähneln. In der Mitte dieses Knötchens finden sich außer diesen

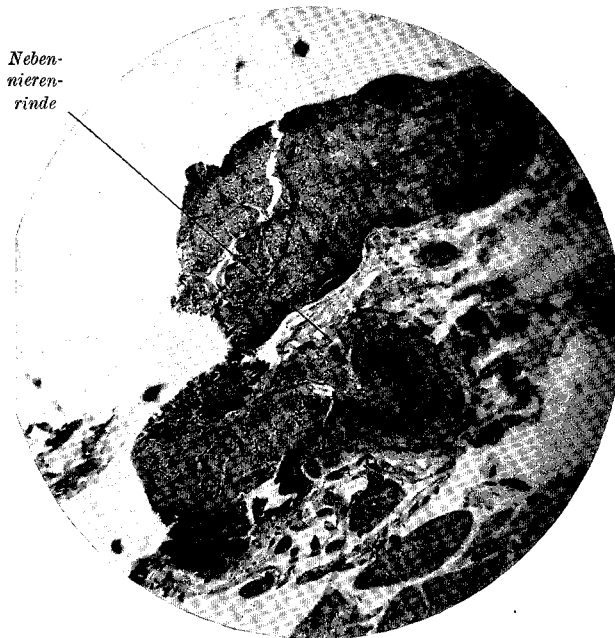


Abb. 1. Die accessorische Nebenniere. Lupevergrößerung. Obj. Zeiss Apochr. 2. Okular Zeiss 7mal. Balgauszug: 40.

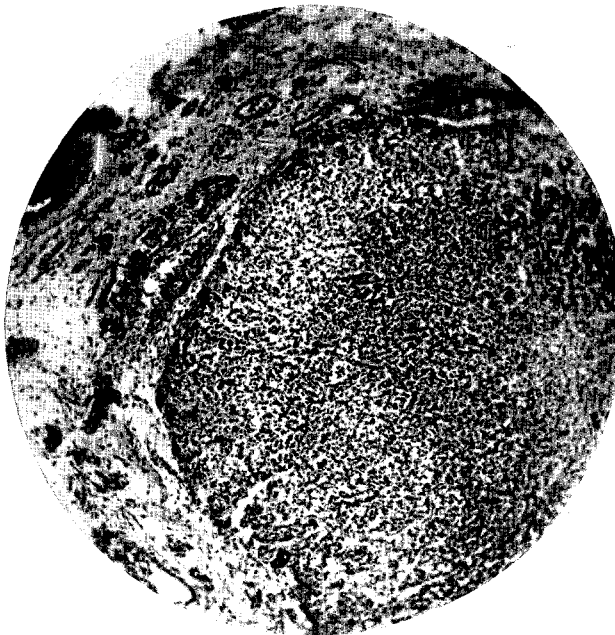


Abb. 2. Ein Teil derselben mit stärkerer Vergrößerung. Obj. Zeiss Apochr. 10. Okular Zeiss 7mal. Balgauszug: 40.

Zellen noch spindelige Zellen, wie auch ein gefäßreiches, lockeres Gewebe, wo wir auch zerstreut die die Rindensubstanz bildenden Zellen in Formen von selbständigen Zellen auffinden. Außerdem findet sich ein aus elastischen Fasern bestehender halbmondförmiger Abschnitt, der sich an einem Pol mit unscharfer Grenze im Gewebe verliert. Die Zellen dieses Teils entsprechen den Zellen der Rindensubstanz. Von der Kapsel dringen in das Innere der halbmondförmigen Partie aus 4—6 Zellen bestehende Zellgruppen, die zum Teil mit den Zellsträngen nahe der Oberfläche des Organes in Zusammenhang zu stehen scheinen. Die anderen Zellgruppen sitzen als selbständige Bestandteile im Inneren des erwähnten Abschnitts.

Das neben den rechten Nierengefäßen gefundene Organ erwies sich als Lymphknoten.

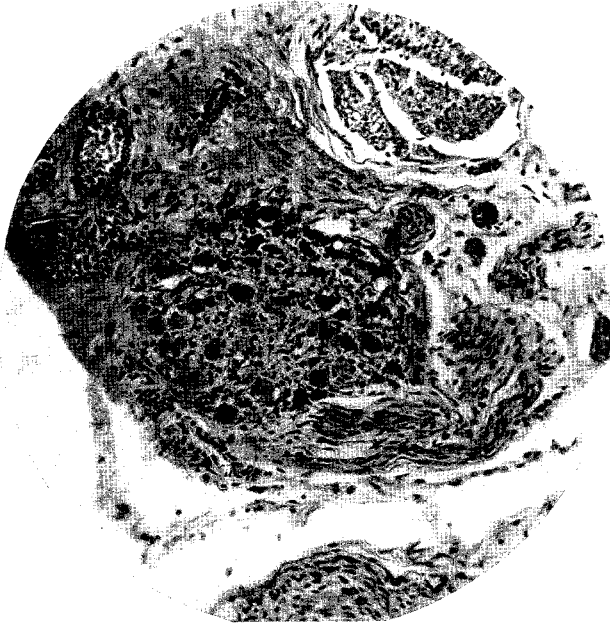


Abb. 3. Eine Gruppe der in der Nähe sich befindlichen sympathischen Bildungszellen.  
Zeiss Apochrom. 20. Okular Z. K. 7 mal.

In unserem Fall handelte es sich also um eine Entwicklungsstörung der Nebennieren, derart, daß neben dem beiderseitigen Mangel desselben nur eine accessorische Nebenniere nachzuweisen war, welche auf einer Stufe der Entwicklung stehen blieb, auf der teils nur die Rindensubstanz entwickelt, teils die Einwanderung der sympathischen Bildungszellen (s. Abb. 3) noch nicht ausgesprochen war, so, daß es zu einer Entwicklung von chromaffinem Gewebe noch nicht kommen konnte. Da bereits bemerkenswerterweise 4 Neugeborene dieser Eltern unter anscheinend ähnlichen Erscheinungen, wie sie bei dem von uns untersuchten Neugeborenen auftraten, gestorben sind, suchten wir nähere Angaben aus der Familienvorgeschichte zu erhalten. So wurden beide

Eltern, das einzige lebende Kind — ein Mädchen — untersucht. Bei diesen Familienangehörigen erwies sich sowohl der interne wie der neurologische Befund als negativ. Lues klinisch wie serologisch negativ, ebenso Tuberkulose. Die Großeltern sind teils im Greisenalter aus unbekannter Ursache, teils an Gehirnblutung gestorben. In der Verwandtschaft 1. und 2. Grades keine Krankheiten nachweisbar. Auch die Blutgruppenbestimmung als eine, für die Vererbung von Konstitutionen verwertbare Reaktion bot keine Anhaltspunkte, insofern als das untersuchte Neugeborene und die einzige lebende Schwester recessive Eigenschaften (Gruppe O, *Jansky*) aufwiesen, während der Vater der Gruppe A, die Mutter der Gruppe B, also einer von denen der Kinder abweichenden Gruppe angehörten.

Die einzige verwertbare Tatsache zur Erklärung dieser Entwicklungsstörung auf erbbiologischer Grundlage ist die Blutverwandtschaft 1. Grades der Eltern (*Base* u. *Vetter*). Daß in unserem Fall die Entwicklungsstörung mit Recht auf die besondere Kombination des Erbmaterials in dieser Ehe zurückzuführen wäre, dafür spräche auch noch folgendes: Die Rekonstruktion der von den sehr intelligenten Eltern gemachten Angaben über die Anzeichen, die bei den bereits erwähnten 4 Neugeborenen vor deren Tod bestanden haben, decken sich mit den in unserem Fall beobachteten. Es dürfte sich also bei 4 Geschwistern um Ausfallerscheinungen, die auf den Mangel dieses lebenswichtigen Organes zurückzuführen sind, gehandelt haben.

Auffällig ist weiter, daß das Kind mit einem solchen Organmangel nicht nur lebend geboren wurde, sondern sogar fast 3 Tage am Leben blieb. Als Erklärung hierfür ist die Annahme, die auch von *Neu* gemacht wird, das Neugeborene stehe auch nach der Geburt noch einige Zeit hindurch unter dem Einfluß des vermehrten mütterlichen Hormons, gerechtfertigt. Nach dem allmählich erfolgten Verbrauch dieser Hormonmenge, sind fortschreitend die genannten Erscheinungen, welche als Ausfall des sympathischen Nervensystems zu werten sind, aufgetreten. Endlich trat Apnoe, die teils durch Bronchialspasmus, teils durch das ventilartige Zusammenfallen der Bronchialschleimhaut bedingt war, auf. Zugleich erfolgte eine Senkung des arteriellen Blutdruckes auf das Niveau des venösen. Beide Umstände haben den Tod verursacht.

#### *Zusammenfassung.*

Es ist uns somit gelungen, den einwandfreien anatomischen Nachweis des beiderseitigen Nebennierenmangels zu erbringen. Aus dem gleichzeitigen Fehlen krankhafter Veränderungen in anderen Organen geht hervor, daß diese Entwicklungsstörung als selbständiges Krankheitsbild vorkommt. Unser Fall beweist weiter, daß der beiderseitige

Mangel der Nebennieren mit dem Leben nicht vereinbar ist, also bei Erwachsenen nicht angetroffen werden kann. Unser Fall scheint endlich die Angaben, Verwandtenehen 1. und 2. Grades könnten in ihrer Nachkommenschaft Mißbildungen aufweisen, zu bestätigen.

---

#### Schrifttum.

*Biedl*, Die innere Sekretion. Urban u. Schwarzenberg. — *Henke-Lubarsch*, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. 1926. — *Miloslavich*, Über Bildungsanomalien der Nebenniere. Virchows Arch. **218** (1914). — *Nagel, W.*, Handbuch der Physiologie des Menschen. 1907. — *Scipiades*, Szülészet. 11. Budapest 1920. — *Tizzoni*, Über die Wirkungen der Exstirpation der Nebennieren auf Kaninchen. Beitr. path. Anat. **6** (1889).

---