

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

## Die krankhafte Funktion der Nebenniere und ihr gestaltlicher Ausdruck.

Von

Dr. Fritz Paul.

Mit 17 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 28. Mai 1931.)

### Inhaltsverzeichnis.

Einleitung. S. 257.

A. Überfunktion des Nebennierenmarkes (Klinik und Histopathologie überfunktionierender Markgewächse). S. 260.

1. Klinik der chronischen Hyperadrenalinämie. S. 262.

2. Akute Hyperadrenalinämie und plötzlicher Tod. S. 274.

3. Histopathologie. S. 277.

4. Hyperadrenalinämie, Hypertonie und Arteriosklerose. S. 290.

5. Kritik der Versuche *Langes*. S. 302.

6. Zusammenfassung. S. 305.

B. Überfunktion der Nebennierenrinde (Klinik und Histopathologie überfunktionierender Rindentumoren). S. 307.

1. Kasuistik (Nebennierenrindencarcinom und Virilismus). S. 308.

2. Zusammenfassung. S. 314.

3. Über die entstehungsgeschichtliche Beziehung der Nebennierenrinde und ihrer Gewächsbildungen zu den hypernephroiden Geschwülsten der Niere (Typus *Grawitz*). S. 318.

C. Unterfunktion der Nebenniere als Ganzes (Morbus Addison). S. 327.

1. Toxische Nebennierenatrophie (cytotoxische Schrumpfnebenniere *Kovacs*).

a) Klinik und Morphologie. S. 329.

b) Schrifttum und Kritik. S. 353.

2. Toxische Schädigung der Nebenniere (noch ohne vorgeschrittene Organatrophie).

a) Material und Methodik. S. 338.

b) Akute Infektionen. S. 340.

c) Subakute und chronische Infektionen. S. 347.

d) Andere Krankheiten. S. 372.

e) Zusammenfassung. S. 379.

3. Fettzellen und Blutbildungsherde in der Nebenniere. S. 383.

4. Die Entstehung der infektiös-toxischen und anderweitig toxischen Organatrophie. S. 388.

5. Morphologie und Funktion (Morbus Addison). S. 393.

D. Ergebnisse. S. 398.

Schrifttum. S. 399.

### Einleitung.

Die Erforschung der hormonalen Funktion innersekretorischer Drüsen hat in der jüngsten Zeit bedeutende Fortschritte gemacht. Von einigen konnte das Sekret bereits rein dargestellt und im Tierversuch auf seine Wirkung geprüft werden. Über die Funktion der Nebenniere wissen wir dagegen noch recht wenig. Das aus zwei entwicklungsgeschichtlich und funktionell verschiedenen Einheiten aufgebaute Organ birgt noch viele Rätsel, sowohl was die Leistung der einzelnen Anteile als auch ihre Beziehung zueinander anlangt. Gerade die in letzter Zeit erschienenen zusammenfassenden Darstellungen der endokrinen Organe machen es offenbar, wieviel Unklarheiten und Widersprüche über die normale und krankhafte Funktion der Nebenniere bestehen. Mit Gewißheit ist nur festgestellt, daß das Nebennierenmark Adrenalin erzeugt. In welcher Form dies aber geschieht, ob direkt oder unter Mitwirkung der Rinde ist ebenso unbekannt wie die Tatsache, in welcher Menge das gebildete Adrenalin in die Blutbahn gelangt, ob die Abgabe eine fortwährende ist oder nur zeitweise erfolgt und ob endlich der Spannungszustand der Gefäßwand mit der Adrenalinabgabe der Nebennieren in einem unmittelbaren ursächlichen Zusammenhang steht. Trotz zahlloser Tierversuche ist diese Frage noch nicht geklärt. Auch *Bayer* stellte zusammenfassend fest, daß wir weder den normalen Ruhebedarf des Organismus an Adrenalin, noch die unter normalen Verhältnissen von der Nebenniere abgegebenen Adrenalinmengen kennen. Diese Äußerung scheint berechtigt, da eine exakte Methode zur Mengenbestimmung des Adrenalins im Blute fehlt, die biologischen Methoden zum Adrenalinnachweis nicht quantitativ arbeiten, Mengenbestimmungen an herausgenommenen Nebennieren bei Tieren weitgehend von der Dauer der Operation, Narkose, Shock usf. abhängen, ferner überhaupt nicht bedingungslos auf den Menschen angewendet werden können. Mengenbestimmungen des Adrenalins an der Leiche sind endlich von so vielen Umständen abhängig (Dauer des Todeskampfes, Todeskrankheit, Zeit der Obduktion), daß derartigen Untersuchungen, so mühevoll sie sind, zur Beantwortung der oben angeführten Fragen kein wesentlicher Wert zugebilligt werden kann. Nun scheinen allerdings die rechnerischen Überlegungen der Physiologen durch die Untersuchungen von *Weinberg* erschüttert, der zeigen konnte, daß bei gesunden Menschen eine Blutdrucksteigerung durch Einbringung einer Adrenalinlösung in Blutadern erzielt werden könne, die *unter dem Werte* liegt, der im Tierversuche als durchschnittlich von der Nebenniere gelieferten Adrenalinmenge ermittelt und welchem von *Trendelenburg* jede Wirkung auf den Blutdruck abgesprochen wurde.

Ist also die normale Ruhesekretion noch nicht bekannt, so ist es noch weniger geklärt, wieviel Adrenalin unter krankhaften Bedingungen durch direkte Reizeinwirkung auf die Markzellen oder unter dem Einflusse

nervöser Reize in die Blutbahn gelangt. Da zellgestaltliche Ausdrucksformen an den in normaler Menge und Form gebildeten Markzellen bisher fehlen, kann auch die histologische Untersuchung der Nebennieren nach der Leichenöffnung keine Klarheit darüber bringen. Wir können nur dann auf eine gesteigerte Adrenalinbildung schließen, wenn eine deutliche Vermehrung der Markzellen vorliegt. Diese Vermehrung mit aller Sicherheit zu bestimmen, ist nur in extremen Fällen leicht, da der normale Markgehalt der Nebenniere stark schwankt, wenigstens innerhalb der Grenzen, die man als normal zu bezeichnen pflegt. Eine genaue Mengenbestimmung und damit die Aufstellung eines bestimmten Normalwertes ist fast unmöglich, wenn man in Betracht zieht, daß auch außerhalb der Nebenniere chromaffines Gewebe vorkommt, dessen Menge und Bedeutung allerdings meines Erachtens stark überschätzt wird. Selbst bei einem deutlichen Mehr an gestaltlich wohlgebildeten Nebennierenmarkzellen kann noch nicht mit unbedingter Sicherheit auf ein Mehr an Leistung geschlossen werden. So wurden denn auch die im Schrifttum niedergelegten Ansichten von Markhyperplasie gleichbedeutend mit gesteigerter Adrenalinbildung bei verschiedenen Krankheiten stets mit großem Zweifel aufgenommen. *Bayer* meint dazu, daß Hyperplasie des Markes, wie sie unter anderem *Pighini* und *de Paoli* unter experimentellen Bedingungen, *Schur* und *Wiesel* bei dauernden Nierenschädigungen beim Menschen fanden, nicht gleichzeitig auch das Zeichen einer Überfunktion sein müsse. Dem ist gewiß beizustimmen, denn wir wissen ja nicht, wieviel Adrenalin die einzelne Markzelle unter besonderen Bedingungen oder auf bestimmte Reize hin erzeugen kann. Ein zellgestaltlicher Befund etwa derart, wie er als vermehrte Schleimbildung an Drüsenzellen augenscheinlich ist, fehlt dafür ebenso, wie an den meisten funktionierenden Zellen der Drüsen mit innerer oder äußerer Sekretion. Die Chromierbarkeit der Nebennierenmarkzellen, die lange Zeit als Maßstab für den Adrenaliningehalt gegolten hatte, geht diesem nicht parallel. Nach neueren Anschauungen hat sie mit dem Adrenalin direkt nichts zu schaffen. Nach *Kutschera-Aichbergen* ist die Chromreaktion an ein Emulsionskolloid von Fermentcharakter gebunden, das zwar zur Bildung des Adrenalins notwendig sei, nicht aber mit diesem gleichgesetzt werden dürfe.

So sind wir darauf angewiesen, unsere Kenntnisse über die Wirkung einer gesteigerten Adrenalinbildung und Ausschwemmung im menschlichen Körper aus den wenigen Fällen zu schöpfen, wo eine *geschwulstmäßige* Vermehrung der Markzellen in der Nebenniere oder in anderen Adrenalorganen vorliegt und eine dauernde Adrenalinausschüttung ins Blut mit klinisch eindeutigen Zeichen bewirkt hat. Das Studium dieser Erscheinungen und die Wirkung auf den Organismus könnte dann Rückschlüsse auf die normale und krankhafte Funktion des Organes auch *ohne* Zellmehrbiildung gestatten.

Nicht alle Markgeschwülste der Nebenniere sind nun mit einer vermehrten Adrenalinbildung verknüpft. Diese tritt nur dann ein, wenn das geschwulstmäßige Wachstum aus Zellen mit hoher Gewebsreife und erhaltener Funktion besteht. Somit scheiden alle Markgewächse, die aus den Vorstufen der Markzellen (Sympathicoplasten) aufgebaut sind, von vornherein aus unserer Betrachtung aus. Aber selbst bei Geschwülsten, die anscheinend den Bedingungen einer erhaltenen Funktion sowohl morphologisch als chemisch entsprechen, tritt uns die Schwierigkeit entgegen, daß ganz gleichartig gebaute Blastome das eine Mal mit, das andere Mal ohne Adrenalinausschwemmung einhergehen. Nur aus den klinischen Erscheinungen und der Herkunft nach ganz eindeutig bestimmbar gestaltlichen Organwirkungen kann ein Schluß auf die Überfunktion der Geschwulstzellen gezogen werden, während die cytologische Untersuchung allein versagt. Über chromaffine Marktumoren mit funktioneller und morphologischer Ausdrucksform liegen im deutschen Schrifttum nur wenige Mitteilungen vor. *Biebel* und *Wichels* haben hier zuletzt auf das bereits von *Neusser* beschriebene Krankheitsbild und die Organwirkung dieser Geschwülste unter Beibringung eigener eindeutiger Fälle hingewiesen. Im französischen und amerikanischen Schrifttum finden sich gleichfalls bemerkenswerte Beobachtungen.

In der Folge soll der Versuch unternommen werden, an der Hand ausgewählter Fälle eigener Beobachtung die Arbeiten von *Biebel* und *Wichels* zu ergänzen und auszubauen. Dabei sollen nicht nur die Fälle mit chronischer Hyperadrenalinämie Berücksichtigung finden, sondern auch solche in Betracht gezogen werden, wo ohne vorausgegangene länger dauernde Erscheinungen der Tod offenbar plötzlich durch Überschwemmung des Körpers mit Adrenalin eingetreten ist. Zwischen diesen Extremen sind naturgemäß Übergänge in dem Sinne zu finden, daß zuletzt auch bei chronischer Hyperadrenalinämie der Tod infolge einer akuten Verschlimmerung eingetreten ist, andererseits bei dem akuten Adrenalin-tode Organveränderungen auf eine vorangegangene chronische Hyperadrenalinämie bezogen werden müssen.

Die Beziehungen der Hyperadrenalinämie zur Hypertonie und zur Arteriosklerose werden ausführliche Berücksichtigung finden, zumal als die Adrenalinwirkung auf das Gefäßsystem exakt nur im Tierversuch geprüft werden konnte und es strittig ist, ob die Veränderungen dabei mit der menschlichen Arteriosklerose verglichen werden können.

Über die Funktion der Nebennierenrinde ist viel weniger bekannt als über die des Markes. Auch hier kann der Versuch unternommen werden, unter Anführung eines überfunktionierenden Rindengewächses Einblick in die normale Rindenfunktion zu erhalten. Dabei soll auch die Frage behandelt werden, ob zwischen den Krebsen der Nebennierenrinde und den hypernephroiden Krebsen der Niere (*Grawitz*-Gewächsen) entstehungsgeschichtliche Beziehungen in dem Sinne bestehen, daß diese

Nierenblastome von Nebennierenkeimen ausgehen oder selbständige Geschwülste der Niere darstellen, die nur Nebennierenähnlichkeiten besitzen.

Auch das Studium der *Unterfunktion* bei langsamer Vernichtung eines Organes kann wertvolle Aufschlüsse für die normale Physiologie liefern. Besonders jene Fälle von toxischer Nebennierenatrophie scheinen eher geeignet, morphologische Unterlagen für die Zellfunktion geben zu können, als die häufigere tuberkulöse Zerstörung des ganzen Organes. Trotzdem bei ersterer die Funktion niemals plötzlich unterbunden wird, entsteht aber das vollentwickelte Bild des Morbus Addison, selbst wenn noch genügend Parenchymreste vorhanden zu sein scheinen. Über die Wertigkeit des Markes oder der Rinde im Symptomenbild des Morbus Addison gibt gleichfalls die toxische fortschreitende Organatrophie besseren Einblick als die restlose Zerstörung des Markes *und* der Rinde bei Tuberkulose. Das morphologische Substrat dabei kann ferner in Beziehung gebracht werden zu den Organveränderungen, die wir in geringerer und stärkerer Ausprägung bei verschiedenen Krankheiten feststellen können. An der Hand tabellarischer Übersichten wird die Frage geprüft werden, ob diese Veränderungen Rückschlüsse auf die Entstehungsweise der ausgebildeten Organatrophie gestatten. Besonders wird hier auf Reaktionen des Mesenchyms einzugehen sein, die einen morphologischen Ausdruck stattgehabter Reize darstellen und auf ein Mehr oder Minder an Parenchymfunktion schließen lassen. Das Auftreten von Blutbildungsherden in der Nebenniere wird in einem eigenen Abschnitt abgehandelt werden und steht in engster Beziehung zu den eben angeführten Reizwirkungen.

#### A. Überfunktion des Nebennierenmarkes (Klinik und Histopathologie überfunktionierender Markgewächse).

Wie bereits in der Einleitung erwähnt wurde, ist der Nachweis einer chronischen Überfunktion des Nebennierenmarkes schwer zu erbringen, da eine exakte chemische Methode zur Adrenalinbestimmung im strömenden Blute fehlt, der biologische Adrenalinachweis am Froschauge oder am Katzendarm keine Mengenbestimmung darstellt und zudem von vielen Umständen abhängig ist, die noch nicht erforscht sind. *Högl* glaubte sich durch Prüfung am Katzendarm bei verschiedenen Krankheiten zu dem Schlusse berechtigt, daß das Adrenalin ein Inkret sei, das dauernd den Blutdruck beeinflußt und für die Regelung des Blutzuckers von Bedeutung sei und ferner, daß die Erzeugung des Adrenalins bei Morbus Addison vermindert, bei vasculärer Hypertonie vermehrt sei. Diese Schlüsse gründen sich jedoch nicht auf eine wirklich exakte quantitative Bestimmung, ebensowenig wie die so viel umstrittenen Schlußfolgerungen von *Schur* und *Wiesel*, die diese Meinung zuerst vertreten haben. Aber auch das Gegenteil ist noch nicht bewiesen. Es ist

darin *J. Bauer* vollkommen beizupflichten, wenn er argumentiert, daß der mangelnde Nachweis einer Hyperadrenalinämie ebensowenig zu einer Ablehnung des Zusammenhanges zwischen arteriellem Hochdruck und Hyperchromaffinose berechtige, wie die Tatsache, daß die Mehrzahl der chromaffinen Gewächse keine entsprechenden klinischen Erscheinungen hervorriefen. Denn ganz wie bei den Geschwülsten der Nebennierenrinde und bei anderen Geschwülsten ist auch hier nicht immer mit einer funktionellen Mehrleistung des blastomatös erkrankten Organes zu rechnen. Gegenüber *Trendelenburg* meint *Bauer*, daß der Tierversuch in dieser Frage nicht allein die Entscheidung bringen könne. „Jedenfalls wäre es geradezu absurd, wollte man zur Erklärung dieser physiologischen Fragen einen der eindrucksvollsten klinisch-pathologischen Tatbestände — arterielle Drucksenkung gelegentlich extremster Art auf der einen, Zerstörung des Nebennierenmarkes auf der anderen Seite ohne sonstigen pathologisch-anatomischen Befund — sowie das Gegenstück — arterieller Hochdruck bei Hyperplasie des chromaffinen Gewebes — völlig außer acht lassen“.

Da also eine chemische Methode nicht vorhanden ist, die biologischen Methoden versagen können, muß untersucht werden, ob nicht die Analyse eines so einheitlichen und eindrucksvollen Krankheitsbildes, wie es in reiner Form bei manchen chromaffinen Geschwülsten des Nebennierenmarkes entsteht, bindende Schlußfolgerungen für die normale Physiologie zuläßt. Hier kann nur ein enges Zusammenwirken der Klinik mit der pathologisch-anatomischen und histologischen Morphologie Klarheit bringen. Das noch zu schildernde Krankheitsbild gleicht so ungemein dem einer chronischen Nierenerkrankung, daß die wenigen gut beobachteten Fälle auch tatsächlich unter der Diagnose einer chronischen Nephritis zur Obduktion gelangten. Es wird noch zu untersuchen sein, ob dieser innige klinische Zusammenhang nicht für eine hypernephrogene Theorie der nephritischen Begleitsymptome (wie Hypertension, Herzhyperthropie), die in letzter Zeit wieder von *Pal* vertreten wurde, zu verwerthen ist.

Ganz besonders wertvoll zum Studium der Krankheitserscheinungen und des Organbefundes sind Fälle *jugendlichen* Alters, bei denen jene Veränderungen auf Grund solcher Krankheiten, die man gemeiniglich dem Alter zuschreibt, zu fehlen pflegen. Bei ihnen kann von vornherein dem Einwande begegnet werden, daß die Krankheitszeichen genetisch auf eine primäre Nierenschädigung oder Gefäßerkrankung zurückgeführt werden könnten.

Als besonders lehrreiches Beispiel für die Klinik einer nebennierenbedingten *chronischen* Hyperadrenalinämie sei daher an die Spitze folgender Ausführungen der Fall eines 18jährigen männlichen Kranken gestellt.

Da uns die *akute* Hyperadrenalinämie bei chromaffinen Markgeschwülsten vorwiegend bei solchen Fällen entgegentritt, bei denen ohne vorherige, besonders beachtete Krankheitszeichen der Tod plötzlich eintrat, jedoch bei der Leichenöffnung Veränderungen gefunden werden können, die als Folge chronischer Adrenalinwirkung gedeutet werden müssen, wird die Morphologie aller Fälle mit chronischer *und* akuter Hyperadrenalinämie in einem gemeinsamen Abschnitt besprochen werden.

### 1. Klinik der chronischen Hyperadrenalinämie.

*Fall 1.* 18jähriger Hilfsarbeiter R. R., als Kind Scharlach, mit 12 Jahren Grippe, mit 15 und 17 Jahren Lungenspitzenkatarrh. Vom 9. 6. bis 1. 7. 24 auf der I. med. Abteilung des Franz-Josefs-Spitals (Vorst.: Prof. Dr. Wiesel) unter der Annahme einer fieberhaften Grippe aufgenommen. Zwei Tage nach der Entlassung plötzlich heftiges galliges Erbrechen, starke Kopfschmerzen, Verlust des Sehvermögens und motorische Unruhe. In der Nacht Phantasieren und Klagen über Genickschmerzen. Erbrechen nach der geringsten Nahrungsaufnahme. Deshalb am 4. 7. 24. wieder ins Spital aufgenommen (II. med. Abteilung [Vorst.: Prof. Dr. Decastello]).

*Aufnahmebefund.* Großer Patient in mäßig gutem Ernährungszustand, mit etwas getübtem Bewußtsein. Keine Ödeme, keine Blausucht. Starke Druckschmerzhaftigkeit der ganzen rechten Schädelhälfte, Trigeminusdruckpunkte beiderseits. Zunge trocken mit gelbem, dicken Belag. Pupillen rund, reagieren auf Licht und Akkomodation. Grobwelliger Nystagmus nach links. Sehvermögen bis auf einen Schimmer geschwunden. Unterscheidung von Personen oder Gegenständen unmöglich. Babinsky, Romberg negativ. Kernig links angedeutet, Reflexe nicht gesteigert, eher herabgesetzt. Keine Ataxie. Beim Aufsetzen Schwindel. Nackensteifigkeit beim Vornüberbeugen des Kopfes. Lunge und Herzbefund o. B., Puls rhythmisch, gleich. Blutdruck nicht gemessen. *Harnbefund:* Eiweiß schwach positiv, Esbach Bodensatz. Im Sedimente keine Nierenelemente, keine Erythrocyten, keine Zylinder. Harnmengen normal. *Leukocytenzahl* 26 650. Erythrocytenzahl und Hämoglobin nicht bestimmt, Differentialzählung der Leukocyten nicht vorgenommen. Wa.R. negativ. Kein Fieber.

*Verlauf.* Am Abend der Aufnahme epileptiforme Krämpfe und Jaktationen des ganzen Körpers. Auf Luminal und Chloralhydrat Besserung. In den nächsten Tagen wechselndes Befinden. Sehvermögen allmählich gebessert. Dazwischen immer wieder epileptiforme Krämpfe, Bewußtseinstörung, Apathie, Nackenstarre und Kernigsches Phänomen. Am 9. 7. wesentliche Besserung mit Schmerzfreiheit, gutem Sehvermögen und einer Leukocytenzahl von 10 100 Zellen. *Lumbalpunktion:* Hoher Druck bei klarem Liquor, Pandy schwach positiv, Nonne-Appelt negativ.  $\frac{5}{3}$  Zellen. *Augenbefund:* Fundus normal. Linke Pupille unscharf begrenzt mit Amaurose.

In der Folge wechseln Tage mit Kopfschmerzen mit solchen besseren Befindens. Die Harnmengen schwanken stets zwischen 1000, 2000 und 3000 bei einem spezifischen Gewichte von 1014–1012. Keine mikroskopische Untersuchung.

Am 21. 8. 24 Patient mit der Diagnose *Meningitis serosa acuta* nach grippöser Erkrankung geheilt entlassen.

Im Oktober 1924 Wiederauftreten von Kopfschmerzen und Schwindel sowie epileptiformen Anfällen, deshalb Aufnahme auf die Psychiatrische Klinik, dann auf die Klinik *Wenkebach* transferiert und nach zwei Wochen gebessert entlassen worden (Diagnose: *Krampfurämie bei chronischer Nephritis*). Das ganze Jahr 1925 arbeitete der Patient mit kleinen Unterbrechungen. Nur hie und da Schwindelanfälle, die zweimal mit einer längeren Bewußtlosigkeit verbunden waren. Ende Dezember

1925 plötzliches Unwohlsein, Erbrechen und Nasenbluten. In den letzten zwei Monaten wieder Verschlechterung des Sehvermögens. Aufnahme ins Spital der barmherzigen Schwestern. *Aufnahmebefund*: Kein Fieber. Nasenbluten, Anämie und Cyanose. Lunge o. B. Über der Herzspitze ein systolisches Geräusch. Der 2. Pulmonal- und Aortenton betont. *Blutdruck R.R.* 185 mm Hg. Retinitis albuminurica. *Harnbefund*: Spezifisches Gewicht 1005–1010. Esbach  $3\frac{1}{2}$ –5 ‰. Chloride vermindert. Harnmenge 3000–4000. In der Folge hartnäckiges Nasenbluten, Kopfschmerz, schlechtes Sehvermögen, Erbrechen. Am 8. 2. 26 Verlegung auf die II. med. Abteilung des Franz-Josefs-Spitals (Vorst.: Prof. Dr. Decastello).

*Aufnahmebefund*. Starke Abmagerung, Blässe, keine Ödeme, keine Blausucht, keine Atemnot. Temperatur 36,4° C. Pupillen weit, gleich und rund, reagieren prompt. Zunge feucht, nicht belegt. Rachen gerötet, Gaumenmandeln vergrößert. Lunge in normalen Grenzen, gut verschieblich, überall Bläschenatmen. Herz nach rechts und oben normale Grenzen, Spitzenstoß im 5. Intercostalraum außerhalb der Mammillarlinie. Erster Ton unrein mit blasendem systolischem Geräusch über dem linken unteren Sternalrand, über der Aorta und Pulmonalis. 2. Aortenton betont. Am unteren Brustbein dreiteiliger Rhythmus (Lokomotivrhythmus mit perikardialen Charakter), das im Sitzen bei tiefer Einatmung leiser wird (Pericarditis? fortgeleitetes Geräusch?). Leber und Milz nicht vergrößert, kein Ascites. Sehnenreflexe gesteigert, keine abnormen Reflexe. Schmerzhaftigkeit der Lendenmuskulatur.

*Blutbefund*. Sahli 41, rote Blutzellen 1 980 000, weiße 9600. Im Striche keine Abweichung von der Norm. *Blutdruck*: 190 R.R. *Augenbefund*: Ältere Neuroretinitis albuminurica beiderseits mit Atrophie der Nervi optici. *Harnbefund*: Eiweiß 7 ‰. Im Sediment wenig weiße und rote Blutzellen, keine Zylinder. *Harnstoff* im Blute 61,85 mg ‰.

In der Folge schwankendes Befinden in bezug auf die Kopfschmerzen, Erbrechen und Schwächegefühl. Hie und da kleine Temperatursteigerungen und Nasenbluten. Esbach zwischen 3 und 4 ‰. Blutdruck zwischen 190 und 207 R.R. Sehvermögen immer schlechter. Harnmengen zwischen 3000 und 6000 bei einem spezifischen Gewicht von 1,012–1,008. Esbach vorübergehend auf 10 ‰.

Am 22. 2. Nackenstarre und angedeuteter Kernig. Parästhesien der oberen und unteren Gliedmaßen. Am 24. 2. Erbrechen, Verwirrtheit, Nasenbluten. 3. 3. vormittags ein Anfall mit tonisch-klonischen, 2 Min. dauernden Krämpfen. Während des Anfalles *höchst erweiterte lichtstarre Pupillen*. Arteria radialis nicht tastbar. Nach den Krämpfen Tachycardie. Lumbalpunktion im Anfall ergibt einen unmeßbar hohen Liquordruck, später 190 mm Hg. Pandy und Nonne-Appelt negativ. 20/3 Zellen.

Nachmittags noch zwei Krampfanfälle. 4. 3. Puls sehr klein, kaum tastbar. Deutliches perikardiales Reibegeräusch. Bewußtlosigkeit. 10 Uhr 45 Min. abends Tod.

Mit der *klinischen Diagnose*: Glomerulonephritis, Urämie, Retinitis albuminurica kam der Fall zur *Obduktion*, die von mir am gleichen Tage vorgenommen wurde. Sie hatte folgendes Ergebnis (Sekt.-Prot. 151/26):

Hühnereigroßes, eiförmiges, innerhalb der Kapsel gelegenes Gewächs der rechten Nebenniere (5×4×3 cm) von rauchgrauer Farbe mit einzelnen eingesprengten Nekrosebezirken und hyalin strahliger Mitte. Dem Gewächs sitzt helmartig ein größerer Anteil der Nebennierenrinde auf. Ein platt ausgezerrter Rindenanteil zieht noch über die obere Wölbung des Knotens hinweg. Erhaltene Nebennierenrinde zeigt starken Lipoidgehalt. Linke Nebenniere normal geformt, normal groß, mit deutlichem Markanteil und lipoidreicher Rinde.

Hochgradige Hypertrophie der linken *Herzkammer*, deren Wandstärke 3 cm beträgt. Lichtung etwas erweitert. Sämtliche Klappenapparate zart und schlußfähig. Herzmuskel lehmgelb verfettet.



*Akutes Lungenödem.* Im übrigen die Lungen bis auf ganz frische lobulär-pneumonische Herde im linken Unterlappen ohne pathologische Veränderung.

*Nieren* mäßig verkleinert mit leicht abziehbarer Kapsel und feiner Chagrinierung der Oberfläche, Rinde etwas verschmälert.

*Leber und Milz* mit hochgradiger Stauung. Sehr hochgradiges Hirnödem.

Wie hier gleich vorweggenommen werden soll, ergab die histologische Untersuchung das Vorliegen eines *chromaffinen Tumor* der Nebenniere. An der Niere fanden sich weder entzündliche Erscheinungen noch jene, die als Folge solcher angesehen werden konnten, vielmehr nur Befunde, wie sie der sog. genuine Schrumpfniere in ihren Anfangsstadien zukommen. Es wird darauf noch im Kapitel Morphologie zurückzukommen sein.

Fassen wir das Krankheitsbild zusammen, so liegt hier bei einem jugendlichen Individuum das Auftreten eines Symptomenkomplexes vor, der sich von einer Krampfurämie mit begleitendem Hirnödem und Retinitis albuminurica in nichts unterscheidet, ohne daß jedoch klinisch eine vorangehende Nierenentzündung festgestellt werden konnte. Auch konnte im ganzen Verlaufe niemals ein nephritischer Harnbefund beobachtet werden. Von Anfang an war jedoch die Harnmenge gesteigert, das spezifische Gewicht erniedrigt und Eiweiß vorhanden, Befunde also wie sie einer Schrumpfniere zukommen. Durch fast 2 Jahre blieb das Krankheitsbild unverändert. In wechselnden Zwischenräumen traten Anfälle von Bewußtlosigkeit, Erbrechen, Nasenbluten und Verschlechterung des Sehvermögens auf. Blutdrucksteigerung und Herzhypertrophie schienen trotz fehlender Reststickstoffvermehrung die Diagnose einer entzündlichen Nierenschrumpfung mit Urämie zu sichern, wie sie übereinstimmend während des Spitalaufenthaltes an verschiedenen Stationen immer wieder gestellt wurde. Zucker wurde im Harn niemals nachgewiesen. Gegen Ende der Krankheit kam noch eine beträchtliche Anämie hinzu. Leider fehlen bis auf die Anführung stark erhöhter Leukocytenwerte die Angaben über das rote Blutbild im Beginne der Erkrankung.

*Neußer* gebührt unzweifelhaft das Verdienst, als erster ein klinisches Krankheitsbild entwickelt zu haben, das er von einer chronischen Überfunktion der Nebenniere abgeleitet hatte. Es muß dies um so mehr hervorgehoben werden, als in den neuesten zusammenfassenden Darstellungen über das Thema „Nebenniere“ dieser Forscher ganz vergessen wird. *Neußer* ging von 2 Beobachtungen aus:

1. *Fall.* 25jähriger Patient mit den Erscheinungen einer Hirnblutung sterbend auf seine Abteilung eingeliefert. Diagnose: „Morbus Brightii“. Bei der Leichenöffnung vielfache, denen bei hochgradiger Blutdrucksteigerung infolge Schrumpfniere vollkommen gleichende Gehirnblutungen. Die eine Nebenniere war krebsig entartet. Irgendeine Ursache für die Drucksteigerung in einer Erkrankung der Niere oder der Schlagadern nicht feststellbar. Ganz ähnlich der 2. Fall, der ein älteres Individuum betroffen hatte. Von *Neußer* und *Wiesel* wurde auch eine von *Fränkel* beschriebene Beobachtung hier eingereiht: 18jähriges Mädchen: Schwäche, Kopfschmerzen, Erbrechen, gespannter Puls, Hypertrophie der linken Herzkammer, Retinitis albuminurica, Albuminurie mit wenig Zylindern, keine Ödeme, häufiges

Nasenbluten. Leichenbefund: Gefäßreiches Gewächs der linken Nebenniere (Angiosarkom?). Beide Nieren von normalem Aussehen. Das klinische Bild hatte dem einer Schrumpfniere mit Urämie entsprochen.

Auf Grund dieser Beobachtungen hatte *Neusser* die Annahme in Erwägung gezogen, ob nicht der ganze Symptomenkomplex einschließlich der Retinitis albuminurica als Folge der Nebennierenerkrankung aufgefaßt werden könnte. Eine Theorie also, die später von *Volhard* für die Nephritis wieder aufgenommen und fallen gelassen worden war und die *Pal* neuerdings wieder vertritt.

Es kann wohl nicht bezweifelt werden, daß die Beobachtungen von *Neusser* und von *Fränkel* Fälle betrafen, die heute als adrenalinbildende Markgeschwülste der Nebenniere aufgefaßt werden müssen. Dafür spricht schon der klinische Symptomenkomplex. *Biebel* und *Wichels* haben in letzter Zeit neuerdings an der Hand eines besonders lehrreichen Falles das Krankheitsbild der chronischen Hyperadrenalinämie bei chromaffinen Nebennierengeschwülsten ausgeführt und so die Aufmerksamkeit an dieser Geschwulstbildung mit ausgesprochen hormonalen Wirkungen im Krankheitsbild und ihrer Auswirkung auf das Organsystem wieder wachgerufen. In allerjüngster Zeit konnten sie eine zweite entsprechende Beobachtung mitteilen. Auch der von *Orth* beschriebene Fall ist hier einzureihen. *Schröder* berichtet über einen Fall eines 42jährigen Mannes mit den klinischen Erscheinungen der Hypertonie und Diabetes. Tod im diabetischen Koma. Leichenbefund: Doppelseitiges chromaffines Markgewächs der Nebennieren, Sklerose der peripherischen Schlagadern und Hypertrophie der linken Herzkammer. Die Hypertonie wird von ihm als Folge der Hyperadrenalinämie aufgefaßt. Er betont aber, daß die Gefäßveränderungen „typisch“ atherosklerotische waren und nicht der experimentellen Adrenalinsklerose der Kaninchen glichen.

Im französischen und englischen Schrifttum finden sich ebenfalls einige einschlägige Beobachtungen, so von *Oppenheimer* und *Fishberg*, von *Labbé*, *Tinel* und *Doumer*. Letztere Forscher beschreiben ein Krankheitsbild, das von paroxysmalen Blutdrucksteigerungen mit vasomotorischen Störungen, Herzklopfen, Pulsbeschleunigung, Übeligkeiten und Erbrechen sowie Schweißausbrüchen beherrscht war. *Vaquez*, *Donzelot* und *Géraudel* berichten über den Fall eines 37jährigen Mannes mit besonders genauer Schilderung des klinischen Bildes. Der anatomische Befund ergab ein 186 g schweres chromaffines Gewächs der rechten Nebenniere und starke Vergrößerung der linken Herzkammer. Der Kranke war unter Anzeichen einer Harnvergiftung gestorben.

Die Verfasser nennen die Geschwulst „le surrenalome hypertensif“ und beziehen das Krankheitsbild auf eine chronische Hyperadrenalinämie. Paroxysmale Erscheinungen der Hypertension werden auch von *Oberling* und *Jung* bei einem Paragangliom der Nebenniere mitgeteilt. Weitere Beobachtungen stammen von *Labbe*, *Violle* und *Azerad* über ein Adenom

des Nebennierenmarkes mit paroxysmaler Hypertonie und von *Rabin* (45jähriger Mann mit Hypertension, Tod im Koma, allgemeiner Arteriosklerose und Herzhypertrophie, Der Adrenalingehalt in dem Nebennierengewächs chemisch bestimmt). Einzureihen wäre auch die ältere Mitteilung von *Thomas*. Allerdings wurde der Befund eines chromaffinen Gewächses hier bei einer 80jährigen Frau erhoben, so daß die gleichzeitig festgestellte Arteriosklerose nicht mit Sicherheit im Sinne einer Hyperadrenalinämie verwertet werden kann.

Von Gewächsen des chromaffinen Systems *außerhalb* der Nebenniere liegen Beobachtungen von *Rolleston* (akzessorisches chromaffines Gewebe) und von *Hausmann-Getzowa* vor, in denen klinische Anzeichen einer Hyperadrenalinämie bestanden. Hier lag eine Geschwulst des *Zuckerkandlschen* Organes vor, wie solche auch von *Stangl* und von *Handschin* mitgeteilt wurden, allerdings ohne daß in diesen letzten Fällen klinische oder morphologische Veränderungen im Sinne einer Hyperadrenalinämie nachgewiesen werden konnten. Bei *Handschin* findet sich auch eine eingehende histologische Beschreibung dieser Geschwülste, die vollkommen denen des Nebennierenmarkes gleichen, und ein ausführlicher Nachweis des einschlägigen Schrifttums. 2 Fälle von Geschwulstbildungen an der Aortengabel und am Grenzstrang werden von *Nordmann* und *Lebküchner* berichtet. Der eine an der Aortengabel war ein Zufallsbefund bei einer gerichtlichen Leichenöffnung. Es konnte in der großen Geschwulst Adrenalin sowohl biologisch als durch die Reaktion nach *Kutschera-Aichbergen* histochemisch nachgewiesen werden. Für eine Rückwirkung auf den Organismus ergab sich kein Anhaltspunkt. Im 2. Falle ging das Blastom bei einer 35jährigen Frau vom Brustsympathicus aus, führte zur Blutdrucksteigerung und mäßiger Herzhypertrophie, jedoch nicht zur Arteriosklerose. Biologisch und chemisch konnte Adrenalin nachgewiesen werden, trotzdem die Geschwulst von großer geweblicher Unreife war.

Bei Geschwülsten der Carotisdrüse, die gleichfalls als Paragangliome bezeichnet wurden, sind niemals Veränderungen und Erscheinungen in obigem Sinne verzeichnet worden. Das wird verständlich, wenn man die neueren chemischen Untersuchungen von *Aszodi* und *Paunz* berücksichtigt, wonach in diesem Organe Adrenalin weder chemisch noch biologisch nachgewiesen werden könne, es also nicht zum Adrenalsystem gerechnet werden dürfe. Diese Geschwülste unterscheiden sich auch in ihrem histologischen Aufbau wesentlich von denen des chromaffinen Systems und waren meist bösartig, während ein bösartiges Gewächs des chromaffinen Systems mit chromierbaren Zellen zu den größten Seltenheiten gehört. Nur der 2. Fall von *Nordmann* und *Lebküchner* zeigte Zeichen von Malignität. Ein ähnlicher Fall, der sogar Metastasen setzte, ist vielleicht der von *Bonnamour*, *Doubrow* und *Montegue* mitgeteilte.

Insgesamt liegen somit im Schrifttum bereits mehr als 20 Beobachtungen von Geschwülsten des chromaffinen Systems mit chronischer Hyperadrenalinämie und ihren Auswirkungen vor.

Ein 2. Fall ist wegen des hohen Alters der Patientin nicht so beweiskräftig wie der erste, im Zusammenhang mit ihm aber ebenfalls bemerkenswert. (Er wurde mir liebenswürdigerweise von *Kutschera-Aichbergen* zur Veröffentlichung überlassen.)

*Fall 2.* 72 Jahre alte Lehrerin, früher immer gesund. Seit einem Jahre starke Kopfschmerzen und Schwindelgefühl. Blutdruckerhöhung. Seit 4 Wochen stechende, längs der Wirbelsäule zum Gürtel ausstrahlende Schmerzen im linken Schulterblatt. Aufnahme auf die III. med. Abteilung des Franz Josefs-Spitals (Vorst.: Prof. Dr. *Czyhlarz*). *Aufnahmebefund:* Vergrößerung der Herzdämpfung, Blutdruckerhöhung auf 185—192 R.R. Harnbefund: Eiweiß  $3\frac{3}{100}$ , spezifisches Gewicht 1,010. Im Sedimente wenige fein- und grobgranulierte Zylinder. Im weiteren Verlaufe der gleiche Harnbefund, Verschwinden der Zylinder. Harnmengen zwischen 1500 und 700 ccm. Nach sechsmonatlicher Krankheit plötzlich Tod an Herzlähmung.

*Klinische Diagnose.* Nephrosklerose, Herzinsuffizienz.

*Leichenbefund* (Sekt.-Prot. 489/23):

Beide Nieren stark verkleinert, die Oberfläche ungleich granuliert, Rinde vereschmälert. Mächtige Hypertrophie des Herzens, besonders der linken Kammer. Mäßige Sklerose der Aorta und Carotiden, geringe Sklerose der Eingeweide- und Extremitätenarterien sowie der Kranz- und Hirngefäße.

Am oberen Pol der rechten Niere ein faustgroßer kugelförmiger Tumor, von der Leber und der Niere leicht abgrenzbar und mit der rechten Nebenniere im Zusammenhange. Am Durchschnitt in den peripherischen Anteilen graugelbliches, in den zentralen mehr weißlich durchscheinendes Gewebe. Das Gewicht des Tumors 260 g. Die linke Nebenniere normale Größe, sehr lipoidreich, Mark einen exzentrisch gelegenen haselnußgroßen Knoten bildend.

Soor der Magenschleimhaut. Parovarialeyste links; das linke Ovarium fehlt (Exstirpation vor 20 Jahren).

Die histologische Untersuchung der Nebennieren ergab ein großes chromaffines Gewächs rechts und ein kleines links.

Es liegt hier ein Fall vor, bei dem der ursächliche Zusammenhang zwischen chromaffinen Nebennierengewächs und der Blutdruckerhöhung sowie der Herzhypertrophie nicht so eindeutig ist, wie bei dem ersten jugendlichen Alters. Im Gegensatz zu diesem waren die Nierenveränderungen im Sinne einer vasculären Schrumpfung bereits viel weiter vorgeschritten, so daß der Einwand berechtigt scheinen könnte, daß die Blutdruckerhöhung und Herzhypertrophie *Folge der Nieren-erkrankung* und das Blastom nur ein zufälliger Nebengefund wäre. Nun hat aber gerade der 1. Fall und die Beobachtungen des Schrifttums gezeigt, daß die adrenalinbildenden Geschwülste der Nebenniere auch ohne weitgehende Nierenveränderung zu Blutdrucksteigerung und Herzhypertrophie führen können. Es wird ferner noch zu erörtern sein, daß auch die Gefäßveränderungen (ganz im Sinne der Adrenalin-sklerose im Tierversuch) ursächlich auf die Adrenalinwirkung zurückzuführen sind, so daß ich annehmen möchte, daß auch der vorliegende Fall nur ein weiteres Stadium der Hyperadrenalinämie darstellt, die

Nierenveränderung also ebenfalls Folge und nicht Ursache ist. Was den Fall verwickelt, ist nur das hohe Alter der Geschwulstträgerin. Wir wissen aber, daß hohes Alter nicht unbedingt mit Arteriosklerose verknüpft ist. Es wäre meines Erachtens gezwungen, nur wegen dieses Umstandes den ursächlichen Zusammenhang abzulehnen.

Die Analyse der klinischen Erscheinungen der geschilderten und im Schrifttume mitgeteilten Fälle und ihr Vergleich mit denen bei experimenteller Adrenalinzufuhr im Tierversuche ergibt bemerkenswerte Übereinstimmungen. Hauptsächlich sind es folgende Krankheitszeichen, die im Vordergrund stehen und mit denen wir uns im einzelnen zu beschäftigen haben:

*Blutdrucksteigerung* zuerst anfallsweise, dann dauernd, *Herzhypertrophie*, *Albuminurie*, *Vermehrung der Harnmengen* mit Erniedrigung des spezifischen Gewichtes, *Retinitis albuminurica*, *Schweißausbrüche*, *Speichelfluß*, die als typisch für die *Urämie* zu bezeichnenden Krankheitserscheinungen wie körperliche Schwäche, Erbrechen, Nasenbluten, Schwindel, Bewußtlosigkeit, soweit die echte asthenische Urämieform in Betracht kommt, Konvulsionen, Jaktationen und epileptische Krämpfe wie sie für die Krampfurämie charakteristisch sind, endlich *Hirnblutungen*, *Glykosurie* in manchen Fällen und die *Beeinflussung des Blutbildes*.

*Blutdruck*. Intravenöse Adrenalinzufuhr ruft im Tierversuche ganz regelmäßig Erhöhung des Blutdruckes hervor. Die höchsten Werte können durch Dauerinfusion des Adrenalins hervorgerufen werden. Das hohe Druckniveau wird bei Dauerinfusionen beliebig lange, bei einmaliger Einspritzung in Blutadern nur kurze Zeit festgehalten. Auch beim Menschen hat man auf Grund von Adrenalineinspritzungen zu Heilzwecken reiche Erfahrung über diese Frage. Für gewöhnlich bewirkt die Einspritzung in Blutadern eine nach wenigen Sekunden beginnende, nach 45 Sekunden stärkste und nach 2 Minuten abgeklungene Blutdrucksteigerung (*G. Bayer*). Diese Hypertension ist unmittelbare Folge eines Krampfes der Arteriolen fast aller Stromgebiete (mit Ausnahme der Kranzschlagadern). Im Gegensatze zur früheren Anschauung, daß die Hypertonie durch Arteriosklerose und Arteriolosklerose hervorgerufen wird, also auf morphologisch faßbaren Veränderungen beruhe, neigt die Mehrzahl der Forscher heute dazu, im wesentlichen Leistungsstörungen anzunehmen. Nach *Durig* muß für eine anhaltende Blutdrucksteigerung die Zusammenziehung der Arteriolen ausgedehnter Körperbezirke, ja fast aller Arteriolen angenommen werden. Wie bei der Hypertonie sehen wir auch bei der Hyperadrenalinämie die Hypertension zuerst anfallsweise auftreten. Erst später wird sie zu einem Dauerzustand. Man muß annehmen, daß es unter der Adrenalinwirkung zu einem dauernden Tonuszunahme der Arteriolen, vielleicht unter dem Einfluß des vegetativen Zentrums kommt. Möglicherweise wird auch durch die gleichzeitig ein-

setzende Gefäßwandschädigung die Hypertension fixiert und so zur Hypertonie (*Pal*).

Da es kaum wahrscheinlich ist, daß bei krankhafter Mehrbildung von Markzellen diese *neue* Funktionen übernehmen, müssen wir aus den überzeugenden klinischen Bildern, wie sie vorstehend geschildert wurden, schließen, daß auch das *normale* Nebennierenmark *dauernd* Adrenalin bildet, um den Tonus der Gefäßwand aufrecht zu erhalten und durchaus befähigt erscheint, in der Frage der Hypertonieentstehung eine wesentliche Rolle zu spielen.

*Herzhypertrophie.* Bei chronischer Adrenalinvergiftung im Tierversuche findet sich stets eine teils auf Hypertrophie der Herzmuskelfasern, teils auf Erweiterung der Herzhöhlen beruhende Herzvergrößerung. Die Veränderungen sind meist, wenn auch nicht immer, an der linken Herzhälfte deutlicher als an der rechten und nicht immer dem Grade der Gefäßschädigung streng proportional. Diese Herzhypertrophie dürfte nach *G. Bayer* kaum bloß durch die kurzdauernde Gefäßsperrung während der Adrenalineinspritzung bedingt sein (auch die Gefäßveränderungen sind von der Blutdrucksteigerung unabhängig!). Es muß vielmehr an die Möglichkeit gedacht werden, daß die direkte erregende Herzwirkung des Adrenalins hier eine Rolle spielen könnte, was besonders *Erb* betont hat. Für die Berechtigung dieser Annahme spricht die Angabe *Josué*s, daß man die Vergrößerung des Herzens und Dickenzunahme der Muskelfasern ohne irgendwelche Myocardschädigung auch dann sieht, wenn, wie dies ja aus unbekannten Gründen bei manchen Kaninchen der Fall ist, trotz zahlreicher Adrenalineinspritzungen Aorten- und andere Gefäßschädigungen ausbleiben. In fast allen Beobachtungen von chromaffinen Markgewächsen ist ein hoher Grad von Herzhypertrophie festgestellt worden.

*Albuminurie.* Daß nach Adrenalineinspritzungen Eiweiß im Harn auftreten kann, ist mehrfach angegeben. Man möchte in erster Linie eine Anämisierung der Niere als Ursache hiefür betrachten. Es ist bekannt, daß ganz geringfügige Kreislaufänderungen in der Niere langdauernde Eiweißausscheidung auslösen können (*G. Bayer*). *Zuelzer* sah nach Adrenalineinspritzungen unter die Haut bei Katzen und *Goldzieher* und *Molnar* bei Kaninchen Albuminurie und Cylindrurie. Große Eiweißmengen, die im Nierenbefund keine Erklärung fanden, stellten *Biebl* und *Wichels* auch in dem von ihnen mitgeteilten Falle fest.

Viel widersprechender sind die Angaben im Schrifttume über die Beziehungen der Adrenalineinspritzungen zur *Harnmenge*. Meistens wurde beobachtet, daß eine *Verminderung* der Harnflut eintritt. Sehr kleine Mengen von Adrenalin, welche eine Volumvermehrung der Niere mit sich bringen, heben die Diurese. Nach *G. Bayer* kann die unter bestimmten Umständen auftretende Diureseförderungs Wirkung des Adrenalins nicht nur unter dem Gesichtswinkel der Durchblutungsveränderung der

Niere betrachtet werden. Freilich können für die Diuresesteigerung Gefäßverhältnisse eine wichtige Rolle spielen. *Richards* und *Plaut* haben aus dem Befunde, daß die in situ belassene Kaninchenniere, welche aus einer Pumpe in beliebigem Ausmaße mit Blut durchspült wurde, nach Zusatz von Adrenalin zum Durchströmungsblut trotz Verengung der Gefäße ihr Volumen vermehrt und mehr Harn bildet, geschlossen, daß durch das Adrenalin die Vasa efferentia der Glomeruli stärker zusammengezogen werden, als die Vasa afferentia. In der dadurch bedingten Drucksteigerung in den Glomeruluscapillaren sehen sie die Ursache für die unter diesen Verhältnissen auftretende Harnvermehrung. Jedenfalls wird bei subcutaner Applikation sowohl bei nierengesunden Tieren als bei experimenteller Uramnephritis (*Wiesel* und *Heß*) als auch in der Humanmedizin bei Nierenkranken eine Besserung der Diuresis erzielt (*G. Claus*). Nach *G. Claus* ist es noch nicht eindeutig entschieden, ob die Diuresesteigerung nach Adrenalininjektionen durch Blutdruckänderung, Wirkung auf die Nierengefäße oder auf die Nierenzellen zustandekommt. Glykosurische und diuretische Wirkungen sind voneinander unabhängig.

Eine Beeinflussung der festen Harnbestandteile ist bisher noch nicht mit Sicherheit festgestellt. Dagegen wirkt nach *G. Bayer* das Adrenalin sicher nicht nur auf die Wassersekretion, sondern auch in einer von dieser und vom allgemeinen Stoffwechselgeschehen unabhängigen Weise auf die Ausscheidung fester Stoffe in der Niere. Die Kochsalzausscheidung wird stets stark gehemmt. Auch die nach Kochsalzbelastung beim normalen Menschen eintretende Kochsalzausscheidung wird verzögert (so siehe dazu Fall 1: Verminderung der Chloride im Harn!). Diese Hemmung der Kochsalzausscheidung ist wahrscheinlich nicht renal bedingt.

*Retinitis albuminurica*. Experimentell ist über die Beziehung des Adrenalins zur Retinitis albuminurica nichts bekannt. Um so bedeutungsvoller scheint mir die Feststellung, daß bei chronischer Hyperadrenalinämie durch chromaffine Gewächse eine solche ohne Nierenerkrankung in manchen Fällen beobachtet werden konnte. Dies erlaubt Rückschlüsse auf ihre Entstehung. Nach *Scheerer* biete die Neuroretinitis albuminurica weder klinisch noch anatomisch etwas für die zahlreichen Nierenleiden Eigenartiges. Das Vollbild der Retinitis wird in der Regel in den späteren Stadien der chronischen Nierenleiden (sekundäre Schrumpfnieren und maligne Sklerose im Sinne *Volhards*) beobachtet. Eine unmittelbare Abhängigkeit von der Nierenschwäche ist dabei nicht vorhanden. In vielen Fällen dürfte die Papillenschwellung durch Hirndrucksteigerung hervorgerufen sein. *Hanßen* und *Knack* sind der Ansicht, daß die Art und Beschaffenheit der Exsudate in der Netzhaut, ihr Reichthum an Eiweiß und Fibrin nicht für die einfache Transsudation als Stauungserscheinung, sondern für die Wirksamkeit einer toxischen Kompo-

nente spricht. Bemerkenswert sind die Gefäßveränderungen, die teils als Ursache, teils als Begleiterscheinung der Retinitis angesprochen werden. *Leber* beschreibt die Gefäßveränderungen, die sich vorwiegend an den kleinen Gefäßen und Capillaren finden, als frische seröse Durchtränkung der Gefäßwand, die bei der Härtung teils in Schollen gerinnt, teils das Gefäß in ein hyalines Rohr verwandelt, Auflockerung und Hyperplasie der Adventitia, Endothelwucherung besonders an den Arterien usf. *Hanßen* und *Knack* sind zu der Auffassung gelangt, daß die Gefäßveränderungen nicht das primäre, nicht einfach sklerotisch degenerativ, sondern im wesentlichen entzündlicher Natur sind. *La Cascio* fand Gefäßveränderungen vorwiegend in der Aderhaut, und zwar in erster Linie an den kleinen Arterien in der Umgebung der Papille. In den Arterien ist die Intima konzentrisch oder exzentrisch verdickt (Endarteriitis obliterans), stellenweise wurde auch eine homogene Umwandlung der Gefäßwand beobachtet (hyaline Degeneration).

Die Meinungen über die Entstehungsweise der Retinitis sind noch sehr geteilt. Früher war man der Ansicht, daß die Netzhauterkrankung Folge einer organischen Kreislaufstörung (sklerotische Veränderungen im Rahmen einer allgemeinen Arteriosklerose) sei. An deren Stelle trat erneut die *Annahme der Wirksamkeit giftiger Stoffe*. Auch wurde die Retinitis albuminurica in Beziehung zu den im Blute zurückgehaltenen Stoffwechselschlacken gesetzt. *Volhard* legt den Hauptnachdruck darauf, daß die Retinitis nur bei solchen Nierenerkrankungen vorkommt, die mit einer erheblichen Blutdrucksteigerung einhergehen. Diese Ansicht wurde dadurch gestützt, daß diese von *Volhard* deshalb so genannte Retinitis *angiospastica* unter den verschiedenen Formen von Hochdruck mit und ohne Nierenerkrankung vorkommt, so auch bei *Epinephrom*.

Schließlich bedarf nach *Scheerer* die vielbemerkte Ähnlichkeit der Vorgänge in der Niere und im Auge, die geradezu Rückschlüsse von einem Organ auf das andere erlaubt (*Volhard*) und dazu zwingt, das Wesen des Leidens auch aus der Niere hinaus ins Gefäßsystem zu verlegen; noch einer kurzen Bemerkung. Die Bedingungen des Blutumlaufes im Auge und im Glomerulusgebiete stimmen weitgehend überein, so daß von vornherein deren Störungen manche Ähnlichkeiten aufweisen müssen. In beiden handelt es sich um Endarterien wie im Gehirn, das sich oft in ähnlicher Weise an den Kreislaufstörungen beteiligt. Im Auge ist aber außerdem eine Regelung der Blutzufuhr und Abfuhr getroffen, auf die neuerdings *Scheerer* im Sinne eines Widder- und Drosselmechanismus hingewiesen hat und die sowohl bei der Entstehung der Retinitis albuminurica wie bei der Niereninsuffizienz eine noch näher zu untersuchende Rolle spielen dürfte. *Pal* und *Guist* haben am Augenhintergrund bei essentieller Hypertonie und toxogener Hypertonie auffallende Unterschiede festgestellt. *Guist* fand nämlich, daß



bei ersterer Erkrankung die *Venolen* stets korkzieherartig geschlängelt waren, was bei der zweiten Krankheitsform niemals gefunden werden konnte. Beobachtungen darüber bei Hyperadrenalinämie liegen noch nicht vor.

Wir sehen also, daß in Vorliegendem die auftretende Retinitis ganz gut als Ausdruck des bestehenden Hochdruckes oder des Arteriolenkrampfes sowie des toxischen Gefäßeinflusses durch das Adrenalin aufgefaßt werden kann. Die gleiche Entstehung der Retinitis ist auch in solchen Fällen anzunehmen, bei denen Nierenleiden eine Rolle spielen. Wir werden darauf noch bei Besprechung einer hypernephrogenen Theorie der nephritischen Begleiterscheinungen zu sprechen kommen.

Außerdem sei angeführt, daß das Adrenalin im Tierversuch eine spastische Mydriasis hervorruft. Diesem Anzeichen werden wir bei den akuten Adrenalinvergiftungen und bei den akuten Todesfällen durch Hyperadrenalinämie bei Nebennierenmarkgeschwülsten in einem Krampfanfall begegnen. Auch im Falle I trat Mydriasis in einem Krampfanfall auf.

*Schweiß- und Speichelsekretion:* Adrenalin hat eine fördernde Wirkung auf die Absonderung der Schweiß- und Speicheldrüsen. Beim Menschen macht sich diese Förderwirkung nur sehr selten geltend. Einzelfälle (*Dieden*) sind mehrdeutig, nach *Vaquez*, *Donzelot* und *Geraudel* kommt bei Hyperadrenalinämie auch Vermehrung der Schweiß- und Speichelabsonderung vor.

*Glykosurie.* Nachdem als erster *F. Blum* nachgewiesen hatte, daß in der Nebenniere ein Stoff enthalten sei, der, in den Kreislauf gebracht, Glykosurie hervorrufen kann, wurde diese Adrenalinwirkung in der Folge experimentell ausführlich begründet. Insbesondere hat *Pollak* in exakten Versuchen dargetan, daß die Einspritzung von Adrenalin in Blutadern regelmäßig zur Hyperglykämie führt, die jedoch nicht immer hochgradig genug ist, um bei gleichzeitiger Diuresehemmung eine Glykosurie hervorzurufen. Ferner fand *Konschegg*, daß nach wiederholten Adrenalininjektionen keine Glykosurie mehr zu beobachten ist.

Aus diesen Feststellungen ergeben sich auch die wechselnden Befunde bei den chromaffinen Gewächsen mit Adrenalinämie. Während bei den akuten Adrenalinausschüttungen mit akutem Adrenalinintoxikation die Glykosurie regelmäßig festgestellt werden kann, wurde in manchen Fällen von chronischer Adrenalinämie die Glykosurie vermißt.

*Anzeichen von Harnvergiftung (Urämie).* Während einzelne Krankheitserscheinungen, wie das Nasenbluten und die Hirnblutungen auf die Blutdrucksteigerung und die Gefäßschädigung bezogen werden können, sind andere Symptome wie Erbrechen, Schwindel, Kopfschmerzen, Bewußtlosigkeit und Krämpfe als die Folge eines Hirnödems aufzufassen, wie es im I. Falle der eigenen Beobachtung besonders typisch in Erscheinung getreten war (s. dazu auch die I. klinische Diagnose „Meningitis serosa“). Tatsächlich kann dieses Hirnödem als unmittelbare Folge der Hyperadrenalinämie gedeutet werden. Während das Verhalten des Hirndruckes keinen Schluß auf die Liquorbildung zuläßt, ebenso wenig wie der Umstand, daß nach intravenöser Adrenalininjektion eine

vermehrte Liquormenge aus der Punktionsnadel abtropft, da dies nur Folge der Zunahme des Hirnvolumens ist, konnte Hoff nachweisen, daß die Liquordrucksteigerung durch intravenöse Adrenalineinspritzung selbst dann über die ursprüngliche Höhe hinausgeführt werden kann, wenn vorher durch Ablassen des Liquors eine Druckerniedrigung hervorgerufen wurde. Diese Drucksteigerung blieb bis 45 Minuten bestehen. Hoff glaubt daher, daß es sich wirklich um eine Anregung der Liquorproduktion handelt. Vergrößerung des Hirnvolumens und Vermehrung der Liquorbildung kann also wohl Veranlassung zu dem schweren Symptomenkomplex geben, der der Erkrankung ihr „urämisches“ Gepräge verleiht.

*Blut.* Zuletzt wäre noch der Einfluß des Adrenalins auf das Blutbild anzuführen. Während man recht häufig beim Menschen und bei verschiedenen Versuchstieren nach Adrenalinbeibringung eine Vermehrung der Erythrocytenzahl beobachtet hat (*Bertelli, Falta* und *Schweeger*), konnten bei chronischer Adrenalinisierung *Austoni* und *Tedeschi* beim Hunde feststellen, daß die Blutkörperchenzahl stark absinke. Tatsächlich wird in der Regel gegen Ende der Erkrankung von den meisten Forschern eine hochgradige Anämie verzeichnet. Im Falle I wurde in den ersten Stadien der Erkrankung ein Blutstatus leider nicht erhoben, nur die Leukocytenzahl bestimmt, die auffallend hoch war (26 500!). Da damals keinerlei infektiöse oder fieberhafte Krankheit bestand, muß angenommen werden, daß unter der Adrenalinwirkung eine vermehrte Ausschwemmung von Knochenmarkselementen in die Blutbahn stattgefunden hat. In den letzten Krankheitswochen wurde dann eine schwere Anämie festgestellt, die vielleicht durch toxische Knochenmarksschädigung erklärt werden kann. Über den Mechanismus der Adrenalinerythro- und Lymphocytose stellten *Radosavljević* und *Sekulić* eingehende Tierversuche an. Dort findet sich auch ein großer Teil des einschlägigen Schrifttums.

Wie aus diesen kurzen Ausführungen und den Angaben des Schrifttums hervorgeht, lassen sich sämtliche Krankheitserscheinungen der chromaffinen Markgewächse der Nebenniere zwanglos auf die chronische Adrenalinwirkung und auf die durch diese hervorgerufenen Organveränderungen zurückführen. Jedenfalls ist die frühere Annahme *Biedls* (1916) bereits überholt, daß eine vermehrte Tätigkeit des Adrenalsystems, welche sich nicht allein in einem erhöhten Gefäßtonus, sondern auch in anderen Reizerscheinungen des sympathischen Nervensystems manifestieren müßte, bis heute als Grundlage eines umschriebenen Krankheitsbildes nicht bekannt sei. Vielmehr ist das *Krankheitsbild der chronischen Hyperadrenalinämie wohl charakterisiert* und durch eine genügende Anzahl von Beobachtungen eindeutig festgelegt. Über die Feststellung dieser Krankheit bei chromaffinen Gewächsen des Nebennierenmarks hinaus erlauben aber die einzelnen Symptome dabei Rückschlüsse auf die physiologische Adrenalinwirkung und die Tätigkeit der Nebennieren. Zwischen der normalen Physiologie dieses Organes und einer übertriebenen Absonderung bei Gewächsen müssen Übergänge in dem Sinne bestehen, daß auch unter dem Einflusse besonderer Reize das Nebennierenmark zu einer erhöhten Tätigkeit angeregt wird. Inwieweit die Begleiterscheinungen

der Nephritis nicht renal, sondern suprarenal bedingt sind, ist noch nicht genügend erforscht. Möglich wäre es auch, daß die sog. „essentielle Hypertonie“ zumindestens in manchen Fällen auf dem Umwege der Nebennierenmarkkreuzung entsteht.

Warum das Krankheitsbild der Hyperadrenalinämie nicht in allen mitgeteilten Fällen von chromaffinen Markgewächsen in Erscheinung trat, trotz nachgewiesenen Adrenalingehaltes, ist nicht einfach zu erklären. *Biebel* und *Wichels* möchten annehmen, daß ungünstige Kreislauf- und Ernährungsverhältnisse, lokale Speicherung des Adrenalins in Cysten usf. dafür verantwortlich gemacht werden können. Ich würde ganz besonders die individuelle Veranlagung beim Menschen in den Vordergrund stellen, warum die Reaktion auf das Adrenalin manchmal ausbleibt. Wir werden dieser individuellen Reaktionslage wieder bei der Besprechung der Adrenalinämie und der Arteriosklerose begegnen. Auch im Tierversuch kann ja eine Gefäßschädigung trotz hoher Adrenalinmengen vollkommen ausbleiben, ohne daß wir für diesen Umstand etwas anderes als eine besondere Veranlagung anschuldigen können.

## 2. Akute Hyperadrenalinämie und plötzlicher Tod.

Nicht ganz so spärlich wie die Beobachtungen von *chronischer* Adrenalinvergiftung durch adrenalinbildende Gewächse der Nebenniere liegen im Schrifttume Mitteilungen über *akuten* Adrenalintod bei diesen Geschwülsten vor. Vor allem sollen 2 eigene Beobachtungen zur Mitteilung gelangen.

*Fall 3.* 23jährige Frau sterbend mit der Annahme einer Vergiftung (Selbstmord?) ins Krankenhaus eingeliefert (III. med. Abteilung des Kaiser Franz Josef-Spitals [Vorst.: Prof. Dr. *Czyhlarz*]), Tod unmittelbar darauf unter den Erscheinungen eines Lungenödems. Durch Vermittlung des langjährigen Hausarztes ließ sich folgendes vorgeschichtlich erheben:

Von jeher etwas blutarm, während der Menses Kopfschmerzen. Nach der Verheiratung seelische Depressionszustände (ein Selbstmordversuch). Nachher Schwäche, Kopfschmerzen und drückende Schmerzen in der rechten Lendengegend.  $\frac{3}{4}$  Jahr vor dem Tode Verlust des Gatten durch Eisenbahnunfall. Kurze Zeit vor ihrem Tode eine leichte Angina ohne Besonderheiten. Eines Tages wird die Patientin frühmorgens, nachdem sie tags zuvor über Unwohlsein geklagt hatte, sterbend aufgefunden. Klagen über heftige Schmerzen im Epigastrium und im Rücken. Mit Lungenödem und kleinem beschleunigten Puls ins Krankenhaus eingeliefert; bald darauf Tod.

*Leichenbefund*, von mir am 21. I. 27 erhoben (Sekt.-Prot. Nr. 56/27):

An Stelle der Nebenniere ein eiförmiges, 85 g schweres, bindegewebig abgekapseltes Gewächs (6 : 5 : 4 cm). Am oberen und unteren Pol innerhalb der gemeinsamen Kapsel noch Reste der lipoidreichen Nebennierenrinde erkennbar. Durchschnitt der Geschwulst graurötlich, von unregelmäßig verstreuten bis haselnußgroßen frischen Blutungsherden durchsetzt. Linke Nebenniere normal, mit lipoidreicher Rinde. Mäßige Erweiterung des nicht wesentlich vergrößerten Herzens. Akutes *Lungen-* und *Hirn*ödem. In der Rinde beider *Nieren* zahlreiche kleine narbige Einziehungen. (Abbildung im Abschnitt „Morphologie“ S. 280). Übrige Organe o. B. Die zentralen und peripherischen Schlagadern makroskopisch ohne

sklerotische Veränderungen. Auch die übrigen inkretorischen Organe ohne Abweichung von der Norm. Deutlicher Thymusrest. Menstruierender Uterus. Im Blasenharn der Leiche Zucker nachgewiesen.

Die *histologische* Untersuchung ergab in Übereinstimmung mit der Annahme bei der Obduktion das Vorliegen eines chromaffinen Gewächses des Nebennierenmarks.

Offenbar unter dem Einfluß der Menstruation war es hier zu Blutungen in das Parenchym des adrenalinhaltenden Gewächses gekommen und damit zu einer akuten Adrenalinausschwemmung ins Blut, die Herzinsuffizienz zur Folge hatte.

*Fall 4.* 54jähriger Mann, nach Angaben seiner Frau öfter plötzliche Schmerzen und Beklemmungsgefühl in der Herzgegend, plötzlich während der Arbeit mit starken Schmerzen im Oberbauche erkrankt.

Mit Lungenödem und starker Blausucht ins Krankenhaus eingeliefert (I. med. Abteilung des Kaiser Franz Josef-Spitals [Vorst.: Dozent Dr. *Weltmann*]). Bei der Aufnahme die Pupillen mittelweit, die Augen haloniert, das Aussehen verfallen. Blutdruck nicht bestimmt. Blutzuckergehalt 56 mg<sup>9</sup>/<sub>10</sub>. Harn nicht untersucht, da bereits in der Nacht nach der Aufnahme der Tod eintrat. Vorher einmal Erbrechen.

*Leichenöffnung*, 9 Stunden nach dem Tode am 20. 9. 29 vorgenommen (Sekt.-Prot. Nr. 711/29):

Apfelgroßes, rundliches, scharf abgegrenztes, fast das ganze Organ einnehmendes Gewächs der rechten *Nebenniere*, nur ein kleiner erhaltener Rindenrest dem Tumor helmartig aufsitzend. Durchmesser 6 cm, Gewicht 110 g. Konsistenz ausgesprochen weich, Schnittfläche graurötlich, Schnitttrand überquellend. Nach vorne zu ausgedehnte frische Blutaustritte im retroperitonealen Gewebe. Linke *Nebenniere* etwa 6 cm lang, 2½ cm breit. Markzone breit; innerhalb der Kapsel zahlreiche Rindenadenome. Rinde im übrigen von mittlerem Lipoidgehalte. Beträchtliche Hypertrophie vorwiegend der linken Herzkammer, deren größte Dicke 2½ cm, rechte Kammer 9 mm. Verhältnismäßig geringe Erweiterung der Herzhöhlen. Linke Kammer, besonders in der Gegend der Scheidewand und der Herzspitze Parietalthromben. Herzmuskel selbst makroskopisch o. B. Kranzschlagadern etwas erweitert, in den Hauptstämmen ohne wesentlich sklerotische Veränderung. Auch sonst nur geringfügige Arteriosklerose. *Nieren* groß, o. B. Mäßige, allgemeine Stauung. Hirnödem. *Knochenmark* nur im oberen Teil der Oberschenkel graurot. Sehr kräftiges Individuum (Schwerarbeiter). Das *Nebennierengewächs histologisch* chromaffine Markgeschwulst.

Aus dem Krankheitsbild wären die anfallsweise wiederkehrenden Schmerzen in der Herzgegend sowie der stark erniedrigte Blutzuckerwert hervorzuheben.

Charakteristisch ist auch die stets wiederkehrende klinische Annahme einer Arzneimittelvergiftung.

In diesem Zusammenhange sei ein weiterer Fall angeführt, der mir durch mündliche Mitteilung zur Kenntnis gekommen ist.

40jähriger Mann, leicht, anscheinend nervös erregt, gerötetes Gesicht und subjektiv wahrnehmbare (nicht durch Messung bestätigte) Blutdrucksteigerung. Klagen über seit einigen Tagen bestehende Kopfschmerzen, Brechreiz und Schwindelgefühl. Verordnung Calcium bromatum. Am nächsten Tage mittags Erbrechen. Durch herbeigerufenen Arzt Annahme eines nervösen Magenleidens. Verordnung: Chloralhydrat. Abends stärkst erweiterte Pupillen, fleckige Hautrötung

des ganzen Körpers, Bewußtsein frei. Sofortige Krankenhausaufnahme unter Annahme einer Atropinvergiftung. Verdacht auf Arzneimittelverwechslung. In derselben Nacht Tod. Gerichtliche Leichenöffnung faustgroßes Gewächs des Nebennierenmarks, chemische Untersuchung der Leichenteile bot keinen Anhaltspunkt für Atropinvergiftung.

Ein ganz ähnlicher Fall wird von *Kolisko* im Kapitel „Plötzlicher Tod aus natürlicher Ursache“ in *Dietrichs* Handbuch der Sachverständigen-tätigkeit angeführt:

43jähriger Kaufmann klagte, nachdem er sich unter Cocainbetäubung einen Zahn hatte ausziehen lassen, wenige Minuten danach über Unwohlsein, heftige Kopfschmerzen, leichten Brechreiz, Atemnot und Mattigkeit. Es bestand Pupillenerweiterung und Pulsbeschleunigung. 2 Stunden darauf Tod. Gerichtliche Leichenöffnung: Chromaffines, von ausgedehnten Blutungen durchsetztes Gewächs der rechten Nebenniere, kleineres in der linken Nebenniere. Im Harn reichlich Eiweiß und Zucker. Akutes Lungenödem. Das frische Tumorextrakt ausgesprochen blutdrucksteigernd.

Als weitere Beobachtungen aus dem Schrifttum wären anzuführen:

Fall *Helly*. 43jähriger Patient, der vor einer Operation Pantopon und Scopolamin, Novocainanästhesie und zuletzt kleine Äthernarkose erhalten hatte, starb plötzlich am nächsten Morgen. Sektion: Apfelgroßes, chromaffines Gewächs der Nebenniere und außergewöhnlich hochgradige Herzhypertrophie.

Fall *Jaffé*. 25jährige Frau, normale Entbindung, auch Nachgeburten ohne wesentliche Blutung. Während einer kleinen Dammrißnaht plötzlicher Kollaps, rascher Verfall und Tod unmittelbar nach der Spitalaufnahme. Leichenbefund: Vollkommen gesunde, kräftige Frau, linke Nebenniere durch Einlagerung einer Geschwulst apfelgroß, 72 g schwer, rechte normal. Daneben mäßig starke Herzhypertrophie.

Die Klinik der geschilderten Fälle stimmt überein mit der akuten Adrenalinvergiftung, wie sie an Tieren hervorgerufen wurde, teils auch durch Beobachtungen am Menschen erhoben werden konnte. Die Erscheinungen bei den einzelnen Versuchstierarten sind wechselnd. Sehr häufig treten klonische und tonische Krämpfe auf von epileptoidem Charakter (s. dazu Fall I eigener Beobachtung), Reizung des Atemzentrums, des Brechzentrums (beim Menschen), Albuminurie, Glykosurie usw. Unmittelbare Todesursache sind: Zentrale Atemlähmung, besonders beim Kaninchen und bei der Maus, Lungenödem (Kaninchen, Hund, Katze und Ratte) oder primärer Herzstillstand, wie er beim Hunde einzutreten pflegt.

Die im Schrifttum bis zum Jahre 1924 vorliegenden tödlichen Adrenalinvergiftungen beim Menschen wurden von *Gerster* gesammelt. Es sind dies 19 Fälle. Dabei hatte es sich meist um ganz kleine Adrenalinmengen gehandelt. Einige wurden durch Cocain-Adrenalin hervorgerufen, wobei an die steigernde Wirkung des Cocains gedacht werden muß (s. dazu den Fall *Koliskos*).

Diesen Arzneimittelvergiftungen durch Adrenalin (1 mg führt bereits zu bedrohlichen Erscheinungen, bei Störungen im vegetativen Nervensystem genügen viel geringere Mengen, um den Tod herbeizuführen) sind die endogenen Adrenalinvergiftungen durchaus zu vergleichen. Kaum jemals liegt dabei eine reine Form akuter einmaliger Adrenalinaus-

schwemmung vor, die zum Tode geführt hat. Meist wird es sich um eine akute Steigerung oder einen Nachschub einer chronischen oder rezidivierenden Adrenalinausschwemmung gehandelt haben. Demgemäß erscheinen in dieser Gruppe der akuten Adrenalinvergiftungen auch solche, wo aus dem Organbefund auf eine wiederholte oder dauernde geschlossen werden muß. Die Einteilung rein nach dem klinischen Befunde ist also durchaus willkürlich und sagt nur aus, daß ohne vorherige bemerkenswerte oder bemerkte Krankheitserscheinungen oder ohne die richtige Deutung solcher der Tod mehr oder minder plötzlich eingetreten ist. Die meist nachweisbare Herzhypertrophie weist dann auf eine bereits länger dauernde Adrenalinwirkung hin.

Der gewebliche Bau der Markgeschwülste der Nebenniere sowie die am Organsystem ablesbare Wirkung des Adrenalins kann daher für die Fälle mit klinisch chronischer *und* akuter Hyperadrenalinämie *gemeinsam* in folgendem Kapitel abgehandelt werden.

### 3. Histopathologie.

*Technik.* Fixation der Gewächsstückchen je in Formol, Müllerformol und Zenskerscher Lösung, die übrigen Organe nur in 10%igem Formol. Gefrier- und Paraffinschnitte. Färbungen: Hämatoxylin-Eosin, *van Gieson*, Mallory, Elastica nach *Weigert*, Eisenreaktion nach *Hueck*, Silberimprägnation nach *Bielschowsky-Maresch* und *Achucarro*, Lipoidfärbungen mit Sudan III, *Smith-Dietrich*, Nilblausulfat und nach *Ciaccio*. Die chromierten Stückchen nur mit Hämatoxylin gegengefärbt.

#### Histologische Befunde.

*Fall 1. Nebennierengewächs.* In dichtmaschigem Stützgerüst Nester unregelmäßig geformter, großer, meist vieleckiger Zellen mit kleinen runden, mäßig chromatinreichen Kernen und feinkörnigem, bläulich gefärbten Protoplasma, das mit undeutlichen Zellgrenzen den gleichen hinfälligen (leicht schrumpfenden) Charakter aufweist, wie die Markzellen der Nebenniere. Der ganze Knoten von dicker fibroelastischer Kapsel umgeben, in die schmale Rindenzellbalken eingelagert sind. Gegen die Mitte des Knotens das faserige Stützgerüst dicker. Hier auch große Nekroseherde mit frischen und älteren Blutungen (Eisenpigment) darin. Die Mitte selbst von einer hyalinen, fast strukturlosen Masse eingenommen, es folgen also vom Rande zur Mitte Geschwulstgewebe, Nekrose und hyaline Masse, die aus früheren Nekrosen hervorgegangen zu sein scheint. Die Geschwulstzellen von großer Vielgestaltigkeit, derart, daß an manchen Stellen geradezu abenteuerliche Zellmonstren erscheinen. Die Hauptmasse der Zellen schwankt hauptsächlich in Form und Größe des Zelleibs, die Kerne aber gleich groß, rundlich mit ziemlich dicht gefügtem Chromatinnetz und selten zwei nur undeutlich abgegrenzten Kernkörperchen. Schon hier Zellen eingestreut, die durch den Chromatinreichtum und Kerngröße auffallen, in ihrem Plasma jedoch nicht von den umgebenden Zellen abweichen. Doppelkernige Zellen nicht selten (vielleicht Amitose?). Mitosen nirgends nachweisbar. In den an die Nekrosebezirke anschließenden Stellen Zunahme der abenteuerlichen Riesenzellen. Hier der Eindruck, daß diese Zellen unmittelbar vor dem Zerfalle stehen, um so mehr, als die Maschen des Reticulum zum Teil von kernlosen Detritus ausgefüllt und nur diese Zellformen erhalten sind. Zugweise zwischen den Zellbalken und Alveolen Gruppen wesentlich kleinerer runder Zellen, deren Kernform durchaus mit den früher beschriebenen Zellen übereinstimmt, an dessen und des Zelleibs Größe jedoch durchaus hinter ihnen zurückstehen (Sympathogonien [Bildungszellen]?).

Zwischen den Fasern des engmaschigen Reticulums reichlich dünnwandige Blutgefäße. An manchen scheint die Wandung eingerissen zu sein. Die Geschwulstzellen werden dann ohne reticuläre Abgrenzung von großen Bluträumen umspült.

Die Spezialfärbungen ergeben noch folgende Einzelheiten: Nach Chromierung ist das Zellprotoplasma fast aller Geschwulstzellen diffus braun gefärbt (stellenweise durch Diffusion auch die Kerne). Vereinzelt sind auch dunkelbraune, runde, tropfenartige Gebilde zwischen den Geschwulstzellen und innerhalb von Gefäßen anzutreffen. Manche Kapselvenen frisch thrombosiert. Der Zelleib nach Mallory blau und feinschaumig. Nach *van Gieson* in der Mitte des Knotens reichlich hyalines,

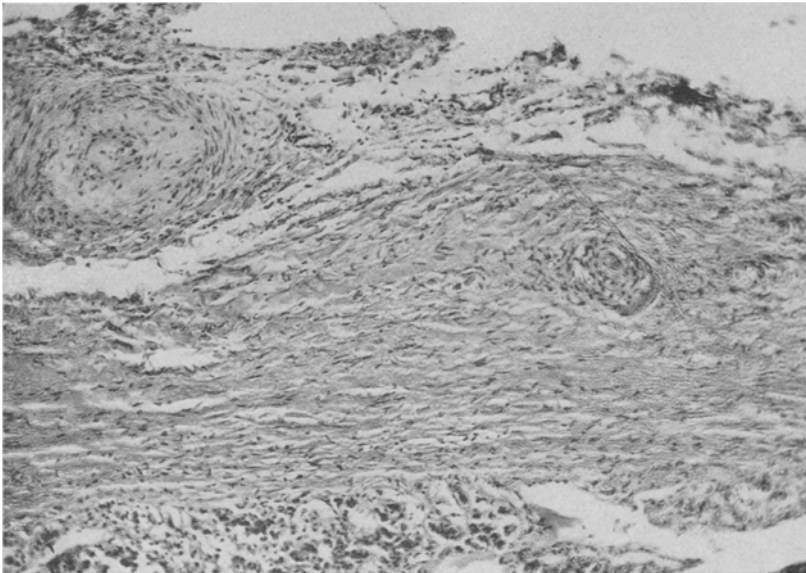


Abb. 1. Geschwulstkapsel. In ihr eine kleine Arterie und eine Arteriole mit dem Bilde der „Entarteriitis obliterans“. Vergr. 124fach.

leuchtend rot gefärbtes Bindegewebe, in Kapsel und in den großen Trabekeln ein dichtes elastisches Faserwerk, das Geschwulstgewebe selbst aber frei von elastischen Fasern. Nur in der Mitte deuten gefärbte Bröckel die Elastica zerstörter Gefäße an. Nach Sudan III. und Nilblausulfat, *Ciaccio* und von *Smith-Dietrich* in den Geschwulstzellen weder Fett noch Lipide. Mittels der Gitterfaserfärbung nach *Bielschowsky-Maresch* und *Achucarro* ist ein reiches argentophiles Fibrillenwerk darstellbar. Die neben dem Gewächs noch erhaltene Nebennierenrinde lipoidreich, sonst o. B. Markzellen außerhalb der Geschwulst nicht nachweisbar.

Besonders bemerkenswert Veränderungen an den kleinen Arterien und Arteriolen in der Geschwulstkapsel. Sie sind in ihrer Wandung vollständig hyalinisiert, wenn sie klein sind, während die größeren Äste das Bild der obliterierenden „Endarteriitis“ mit völligem oder fast vollständigem Lumenverschluß zeigen. Auch die hyalinisierten Arteriolen eingeengt (Abb. 1 und 2). Die andere Nebenniere völlig normal, nur die Arteriolen in der äußeren Rindenzone hyalin gequollen (Abb. 3).

Niere. Trotz des Vorherrschens einer „Nierenerkrankung“ im klinischen Bilde nur geringe histologische Veränderungen. Auch bei genauerer Durchmusterung

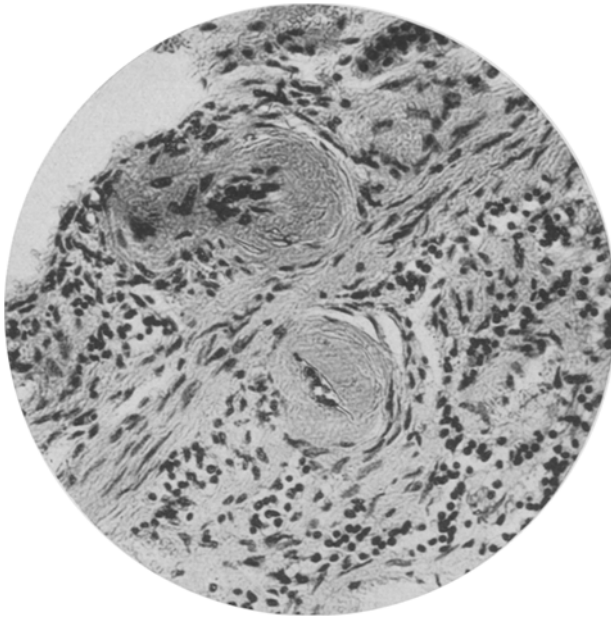


Abb. 2. Geschwulstkapsel mit 2fach getroffener Arteriole, die in ihrer Wand hochgradig hyalinisiert ist. Vergr. 248fach.

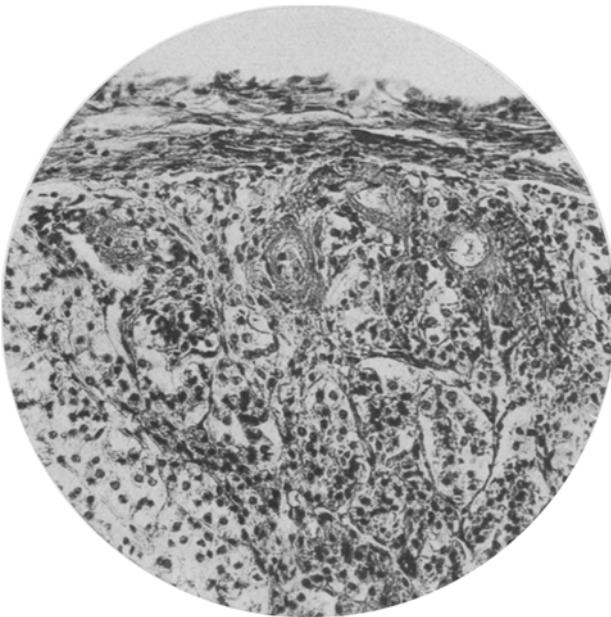


Abb. 3. Rinde der anderen Nebenniere mit von der Kapsel her eintretenden hyalinisierten Arteriolen. Vergr. 220fach.



gefundene Veränderungen können als *Ursache* für das klinische Bild nicht verantwortlich gemacht werden. Geringer Zellreichtum der Glomeruli mit partieller Hyalinisierung der Capillarschlingen ohne Wucherung der epithelialen Kapselblätter und ohne Kapselverwachsung, Hyalinisierung der Vasa afferentia und Arteriolen, hier und da ein hyalin verödeter Glomerulus (wenig vorgeschrittene Schrumpfniere). Gewundene Kanälchen erweitert, in ihrer Lichtung hyaline Zylinder. Hyalin-tropfige Entmischung des Tubulusepithels, keine wesentliche Verfettung.

Die übrigen Arterien makroskopisch ohne sklerotische Veränderungen. Mikroskopisch nicht untersucht.

*Fall 2. Nebennierengewächs.* Alveolär angeordnete Zellgruppen in einem engmaschigen, gefäßreichen Stützgerüst. In die dicke fibroelastische Kapsel schmale

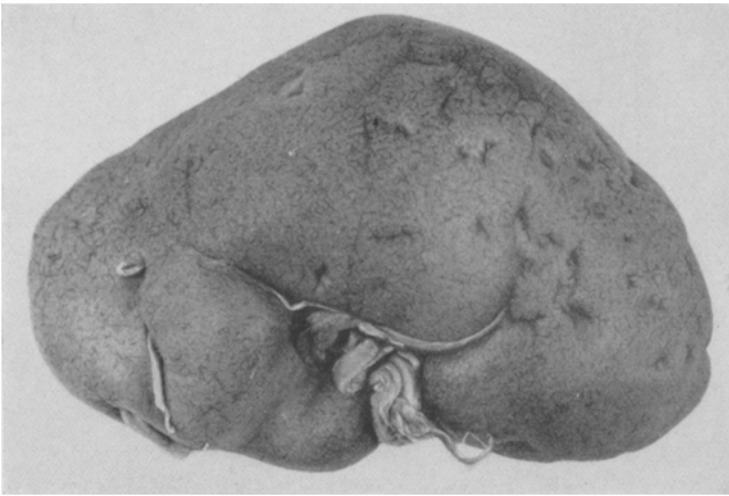


Abb. 4. Makroskopisches Bild der Niere.

Rindenzellbalken eingelagert. Die in der Kapsel verlaufenden Arteriolen hyalinisiert. Im Geschwulstzentrum hyalines, kernarmes Bindegewebe, verhältnismäßig wenig nekrotische Herde. Geschwulstzellen durchwegs rundkernig, Leib leicht geschrumpft. Vereinzelte Zellungetüme mit bizarren Riesenkernen. Im übrigen der Chromatingehalt der Kerne mäßig, in ihnen 1–2 Kernkörperchen. Das Zellprotoplasma bläulich körnig, stellenweise leicht vacuolisiert. Chromreaktion an den meisten, jedoch nicht an allen positiv. Adrenalinreaktion nach *Kutschera-Aichbergen* (von ihm selbst angestellt) durch Einlegen des frischen Materials in die ammoniakalische Silberlösung nur in den Randzonen eindeutig positiv, da die Lösung nicht tiefer eingedrungen ist. In einem Teil der Geschwulstzellen und neben ihnen extracellulär reichlich sudangefärbte Lipoidtröpfchen, in geringerer Menge auch nach *Smith-Dietrich*.

*Linke Nebenniere.* Unscharf gegen Mark und Rinde (ohne Kapsel) abgegrenzt innerhalb des Markabschnittes ein größerer Knoten alveolärer Zellgruppen in einem Reticulum, ähnlich wie beim rechtsseitigen Markgewächs. Markzellen sind in Färbung und Bau etwas verschieden und deutlich von den Geschwulstzellen abzugrenzen. Sowohl an ersteren wie an letzteren starke Chromreaktion. Sehr reichlich chromgebräunte „Sekretkügelchen“ zwischen den Zellen, im Lumen der Gefäße, manchmal auch innerhalb der Zellen.

*Niere.* Diffuse Arteriosklerose hohen Grades mit mäßig zahlreichen, hyalin verödeten Glomeruli, ohne entzündliche Reaktion, nur hyaline Verdickung des parietalen Blattes. Mäßige Sklerose der großen Arterien. Arteriolen und Vasa afferentia hyalin und verengt. Mäßig ausgebreitete Lymphzellenherde im Zwischengewebe. Hyaline Zylinder in den erweiterten Tubuli contorti.

*Fall 3. Nebennierengeschwulst.* Kleine alveoläre Zellgruppen von weiten, strotzend mit Blut gefüllten Capillaren umgeben, so daß die Zellbegrenzung allseits nur durch

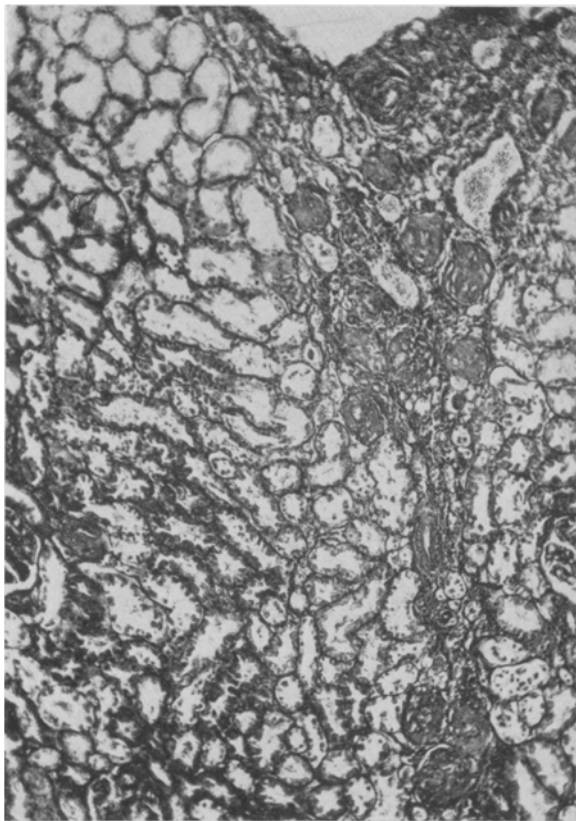


Abb. 5. Mikroskopisches Bild der Niere. Keilförmiger Bezirk mit hyalin verödeten Glomeruli. Wandhyalinisierung der Arteriolen. Vergr. 124fach.

eine einfache Endothellage gegeben ist. Nach *Bielschowsky-Maresch, Mallory, del Rio Hortega* nachweisbares engmaschiges Reticulum. Keine elastischen Fasern innerhalb der Geschwulst. Geschwulstzellen rund bis oval mit mäßig chromatinreichen, bläschenförmigen Kernen, mit 1–2 Kernkörperchen. Darunter eingestreut Zellen mit großen Kernen bis zur Riesenform und reichlichem Chromatingehalte. Zelleib feinkörnig, locker und leicht geschrumpft. Zellen mit 2–3 Kernen nicht selten. Keine Mitosen. Stellenweise die Capillaren zu Blutseen, in denen zahlreiche freie Geschwulstzellen liegen, erweitert. Die Geschwulstzellen diffus chromierbar. Innerhalb der Gefäße reichlich chrombraune „Sekretkügelchen“. Nur in den Randteilen

woherhaltene Zellen, die Mitte von großen Blutungsherden und Gewebsnekrosen eingenommen. Blutungsherde zum Teil unter dem Bilde geschichteter Thromben. Eine derbe fibro-elastische Kapsel umgibt die Geschwulst, an welche die Nebennierenrinde, soweit sie erhalten ist, angrenzt. In der Mitte der Geschwulst größere cystische Hohlräume mit eosinrotem homogenen Inhalt. In der Kapsel reichlich verengte Schlagaderäste mit hyaliner Wand, an den größeren Ästen auch Wucherung nach Art der „Entarteriitis obliterans“. Sämtliche Lipoidreaktionen vollkommen negativ.

*Niere* (Abb. 4). Gruppenweise Verödung von Glomeruli in keilförmigen Bezirken, die einer größeren Arteriole zugehören. An diesen ist die Wandung hyalinisiert, das Lumen eingengt bis verschlossen. Hyalinisierung auch der Vasa

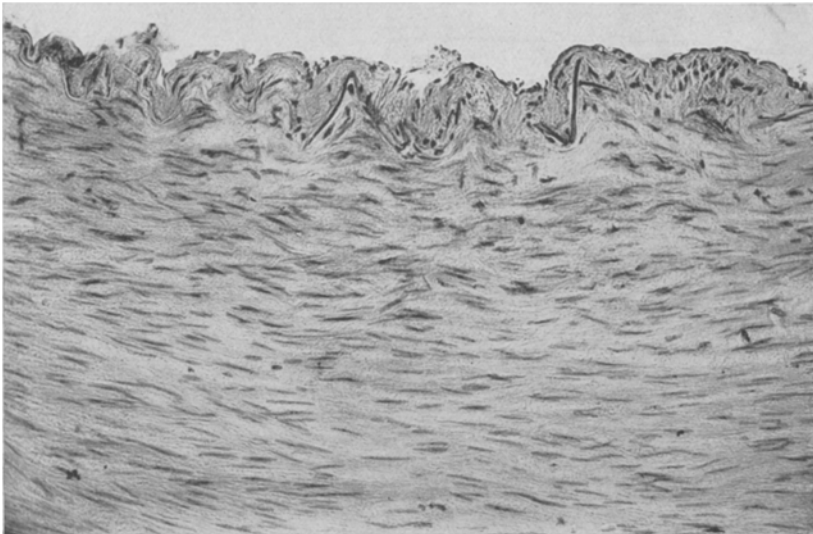


Abb. 6. Arteria femoralis. Zerbröckelung und Basophilie der Lamina elastica interna (Verkalkung). Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 160fach.

afferentia. Auch sonst lassen sich hyaline Glomerulusverödungen nachweisen. Im übrigen zeigt das Nierenparenchym keine wesentlichen Veränderungen (Abb. 5).

*Milz.* Lymphknötchen klein, stellenweise mit kleinen Reaktionszentren. Pulpa blutreich. Arteriolen hyalin, stellenweise auch die Knötchenzentren.

*Herzmuskel.* Hypertrophie der Muskelfasern mit Schildform der Kerne, sonst o. B.

Alle übrigen Organe (Lymphknoten, Hypo- und Epiphyse, Schilddrüse, Thymus, Leber, Pankreas, Gehirn) o. B.

*Arteria lienalis.* Kleine Unterbrechungen und lamelläre Aufsplitterung der Elastica interna, Mediamuscularis regelmäßig, Intima nicht verdickt.

*Arteria coronaria cordis, brachialis, Carotis, mesenterica superior, Aorta.* Sämtlich o. B.

*Arteria femoralis.* Zerbröckelung und diffuse Basophilie (Hämatoxylin darstellbarkeit) der Elastica interna, die wahrscheinlich durch beginnende Verkalkung bewirkt ist (Abb. 6).

*Fall 4. Nebennierengewächs.* Von den anderen Fällen unterscheidet sich dieser durch den Mangel an Stützgerüst und das Zurücktreten des alveolären Baues.

Nur dünnwandige, blutgefüllte Capillaren trennen die Blastomzellverbände, an die sie mit einfacher Endothellage unmittelbar angrenzen. Auch der Formenreichtum der Geschwulstzellen wesentlich größer. Von kleinen protoplasmaarmen Rundzellen (Sympathicoplasten) bis zur großkernigen, protoplasmareichen, vieleckigen, an Größe normale Markzellen wesentlich übertreffende Zellen alle Übergänge. Die Zellgröße weist dabei nach beiden Richtungen Extreme auf. Auch mehrkernige Zellen sind nicht selten. Vereinzelt läßt sich auch eine Karyokinese nachweisen, die ersten sicheren mitotischen Zellteilungen, die ich bei den chromaffinen Tumoren feststellen konnte. Ganz besonders innig sind die Beziehungen der Geschwulstzellen zum Capillarsystem. Das Protoplasma der Zellen ist körnig, von leicht bläulichem Kolorit bei Hämatoxylin-Eosinfärbung und von sehr hinfälligem Charakter, das in Schrumpungsformen zum Ausdruck kommt. Sie entsprechen so ganz dem Charakter der Markzellen, denen sie auch hinsichtlich der Kernform analog sind. Der Kern ist durchwegs rund, von mittlerem Chromatingehalte und 1–2 Nucleolen. Verhältnismäßig spärlich lassen sich Kernriesen in den früher geschilderten bizarren Formen nachweisen. Nekrosen des Geschwulstparenchyms lassen sich nirgends feststellen. Es fehlt ferner die sonst so charakteristische Hyalinisierung des Geschwulstzentrums.

Im Lumen zahlreicher Gefäße eingeschwemmte Blastomzellverbände. Vielerorts kleinere und größere, auch die Kapsel durchbrechende und ins umgebende Gewebe hinausreichende Blutungen, die große Geschwulstzellkomplexe *außerhalb* der Kapsel enthalten.

Ein großer Teil der Geschwulstzellen, aber durchaus nicht alle, stark und diffus braun durch Chromierung gefärbt.

Im erhaltenen, dem Gewächs kapfenförmig aufsitzenden Nebennierenrest *Rinde und Mark* vorhanden. Von der lipoidarmen Rinde die Glomerulosa schmal, Fasciculata etwas breiter, Reticularis stark pigmentiert. Markzellen sind gut erhalten (gleichfalls stark chromierbar). An der Rindenmarkgrenze und im Mark Herde von kleinen lymphocytoiden und einigen Plasmazellen. Geschwulstzellkomplexe sind auch hier im Lumen einzelner Markvenen.

Mittels Sudanfärbung und der Methode nach *Smith-Dietrich* lassen sich in einem Teil der Geschwulstzellen reichlich feinste Lipoidtröpfchen nachweisen.

*Linke Nebenniere.* Rinde von mittlerem Lipoidgehalt, Glomerulosa schmal, Fasciculata breiter, Reticularis stark pigmentiert. Markzone auffallend breit, Markzellen selbst o. B. In der Kapsel und stellenweise auch in der Rinde Rundzellenherde. An einer Stelle ein kleiner extrakapsulärer Markherd.

Wandungen der Arteriolen und Arterien in der Kapsel beider Nebennieren und des Gewächses hyalingequollen und verengt.

*Herzmuskel.* Hypertrophie der Muskelfasern und der Kerne. Zahlreiche kleinste Fibroseherde im Myokard ohne wesentliche Veränderungen an den kleinsten Ästchen der Coronararterien. Dagegen zeigen die mittleren und größeren Äste der Kranzarterien mäßige sklerotische Prozesse mit Verdickung und Fibrose der Intima.

Das übrige Schlagadersystem (Niere, Milz, Leber, Pankreas, Arteria femoralis, brachialis, Carotis, lienalis, mesenterica superior, Aorta) überall mittelstark sklerotisch, durchwegs in der Intima lokalisiert mit Einbeziehung der *Elastica interna*.

Zwei weitere Beobachtungen von chromaffinen Geschwülsten seien hier angereiht, von denen die eine außerhalb des Rahmens der gewöhnlichen histologischen Befunde verschiedene Differenzierungsrichtungen der Geschwulstmatrix erkennen läßt, die andere als Zufallsbefund bei der Obduktion nur hinsichtlich ihrer Morphologie geschildert sein soll, da eine Krankengeschichte nicht vorliegt.

*Fall 5.* 55jähriger Chauffeur F. H., im Jahre 1929 wegen Bronchitis und Emphysem wenige Tage im Krankenhaus. An ihm war nur die *starke Rötung des Gesichtes* aufgefallen und eine Vergrößerung der Leber. Starker Alkohol- und Nikotinmißbrauch. 2 Jahre später erneute Aufnahme unter Erscheinungen der Lebercirrhose. *Blutdruck 190 mm Hg.* Zweimalige Punktion der Bauchwassersucht. Tod.

*Leichenbefund* 23. 3. 31 (Sekt.-Prot. Nr. 233/31):

*Atrophische Lebercirrhose.* Leber noch groß, 2500 g schwer. Die *Milz* nicht nennenswert vergrößert, mit diffuser Fibrose der Pulpa. Keine Bauchwasser-, keine Gelbsucht. Mangelnde Stammbehaarung. Sehr hochgradiges substantielles Lungenemphysem. Akutes, sehr hochgradiges Lungenödem. Herz groß, besonders die rechte Kammer stark vergrößert und erweitert. Auch Wand der linken Kammer verdickt. Linke Niere verkleinert, an ihrer Konvexität unregelmäßige, narbige Einziehungen. Mäßige allgemeine Arteriosklerose. Rechte Niere kompensatorisch vergrößert. Ödem der Darmwand und der Gallenblase, die stark erweitert zahlreiche kleine gemischte Konkremeente enthält.

Rechte Nebenniere groß, plump, sehr lipoidreich mit breiter Markzone.

An Stelle der linken eine fast kugelförmige Neubildung, 250 g schwer, dem am oberen Pol kappenförmig ein großer Rest der erhaltenen Nebenniere aufsitzt. Gewächs und Nebenniere liegen in einer gemeinsamen bindegewebigen, im Tumorbereich außerordentlich derben Kapsel. Am Durchschnitt das Gewächs grauweiß, stellenweise leicht gelblich, stellenweise wieder mehr rauchgrau von markig weicher Beschaffenheit und nur wenig ausgeprägter Struktur. In seiner Mitte in hyaliner Umgebung (die gut die Hälfte des Tumorparenchyms umfaßt) einzelne bis walnußgroße cystische, mit leicht schleimiger klarer Flüssigkeit gefüllte Hohlräume. Das Parenchym stellenweise deutliche Chromreaktion (Obduktion erst 18 Stunden nach dem Tode). In dem Formalin, in das das Gewächs im ganzen eingelegt wurde, reichlich Adrenalin nachgewiesen. Stückchen der Geschwulst in Kalium bichromat eingelegt.

### Histologische Befunde.

*Nebennierengewächs.* Die aus verschiedenen Anteilen entnommenen Gewebstückchen zeigen in ihrem geweblichen Aufbau große Verschiedenheiten. Im ersten untersuchten Block das reine Bild des chromaffinen Gewächses, wie es bereits in den übrigen 4 Fällen eingehend beschrieben wurde. Das Protoplasma der Zellen körnig, deutlich basophil (bläuliche Färbung bei Hämatoxylin-Eosinfärbung), im übrigen die Zellen von der bereits mehrfach beschriebenen Form. Vereinzelt auch Zellriesen mit chromatinreichen Riesenkernen. Chromreaktion an allen diesen Zellen deutlich. Ein elastisches Fasernetz fehlt.

Im zweiten Block ganz überraschend ein wesentlich anderes Bild. Hier inmitten eines feinfibrillären Netzwerkes große Zellen, die nach Kern- und Plasmaform ohne weiteres als sympathische Ganglienzellen angesprochen werden können. In vielen davon auch reichlich braunes feinkörniges Pigment (mit negativer Eisenreaktion). Nach Anstellung der Gliafaserfärbung nach *Holzer* färben sich die feinen Fasern (die sich nach *van Gieson* gelb färbten) kräftig blau und erweisen sich damit als Gliafasern. Während an vielen Stellen die Glia über die Ganglienzellen überwiegt und das typische Bild des Ganglioneuromes offensichtlich ist, herrschen an anderen Stellen hier anaplastisch gewucherte und bizarr gestaltete Ganglienzellen vor. In einem dritten Block beide Geschwulstanteile in bunter Mischung nebeneinander, also typische Phäochromocyten und Gangliocytoblasten. Die Zellformen dabei so atypisch, daß die Geschwulst einen ausgesprochen bösartigen Eindruck erweckt.

*Nebennierenrest.* Besteht nur aus adenomartigem Rindengewebe, in dem zwischen autolytisch veränderten Zellgruppen „zahlreiche Rundzellenherde“, Fettzellen und blutpigmenthaltige Zellen liegen.

*Rechte Nebenniere.* Im wesentlichen die gleichen Veränderungen. Rundzellerherde finden sich hier auch im nicht sehr reichlich entwickelten Marke. Kapselarteriolen hyalin.

*Leber.* Typische *Laenec'sche* Cirrhose mit Fettinfiltration der Regenerate und „Gallengangssprossung“ in den breiten Bindegewebszügen zwischen den neugebildeten Leberläppchen.

*Niere.* Arteriosklerotische Schrumpfung o. B.

Der beschriebene Fall nimmt eine derartige Sonderstellung ein, die seine Darstellung in einer eingehenden Mitteilung rechtfertigt. Soweit ich das Schrifttum einsehen konnte, ist ein ähnlicher Fall noch nicht beschrieben worden. Um den Umfang vorliegender Arbeit nicht zu überschreiten, findet der Fall hier nur kurze Erwähnung. Festgehalten muß nur werden, daß er in seinem chromaffinen Anteil Adrenalin bildete und dies auch funktionell zum Ausdruck brachte. Dafür spricht die auffallende Gesichtsröte des Patienten und der stark erhöhte Blutdruck.

*Fall 6.* 62jährige Patientin A. C. sterbend ins Krankenhaus eingeliefert, ohne klinische Angaben.

Die Obduktion (255/31) hatte folgendes Ergebnis:

Croupöse Pneumonie des rechten Mittel- und Unterlappens im Stadium der grauen Hepatisation. Beiderseitige flächenhafte Pleuraverwachsungen. Diffuse eitrig Bronchitis. Akute Schwellung der tracheobronchialen Lymphknoten. Beiderseitige *Accretio cordis*.

Herz groß, Herzspitze von beiden Kammern gebildet. Hochgradige alte postendokarditische Schlußunfähigkeit und im Vordergrund stehende Verengung der Mitrals. Postendokarditische Schlußunfähigkeit der Aortenklappen. Fettdurchwachsung des Herzmuskels. Mächtige alte organisierte, neben frischeren Thromben im linken Vorhof, parietal in linker Kammer und im rechten Herzohr. Partielle, bereits in Organisation befindliche Thrombose der Vena cava inferior. Vollständige Thrombosierung beider Cruralvenen. Allgemeine schwere Stauung. Mäßige allgemeine Arteriosklerose. Vasculäre Rindenschrumpfung der Nieren mit größeren Absorptionen an der Oberfläche. Multiple Milzinfarkte. Cholecystitis chronica bei Lithiasis. Hämorrhagische Erosionen im Bereiche der Magenstraße.

Linke Nebenniere beträchtlich vergrößert, am Durchschnitt in ihrer Mitte mit kugelförmiger, walnußgroßer Geschwulst, die aus dem Marke hervorzugehen scheint, grauweiß und von markig weicher Beschaffenheit ist. Rinde lipoidverarmt, ebenso die Rinde der rechten, makroskopisch sonst keine Abweichung zeigenden Nebenniere.

#### Histologischer Befund.

*Nebennierengewächs mit Nebenniere.* Nur eine ganz zart entwickelte bindegewebige Kapsel trennt das Geschwulstparenchym von der übrigen Nebenniere. Fast überall von einer schmalen Zone von Rindenzellbalken umgeben; an einer Stelle direkt an die nicht verdickte Nebennierenkapsel anstoßend. Neben den teils in alveolärer Fügung aneinander liegenden, teils locker und netzförmig inmitten kleinerer und größerer cystischer, mit einem eosinrot gefärbten leicht-körnigen Inhalte gefüllter Hohlräume liegenden Geschwulstzellen noch eine schmale Zone erhaltenen Nebennierenmarkes. Die Befunde ähneln hier sehr dem kleineren Tumor des Falles 2. Die Geschwulstzellen mit basophilem, körnigen Zelleib, runden Kernen ohne wesentliche Polymorphie geben nur stellenweise Chromreaktion (17 Stunden nach dem Tode). Leicht gelblich gefärbt auch der homogene Inhalt der zystischen Hohlräume. Nur ganz vereinzelt Zellmonstren in der bereits

mehrfach beschriebenen Form in den Randteilen der Geschwulst. In den Capillaren vielfach Anhäufungen von polynukleären Leukocyten.

Rinde der übrigen Nebenniere mit atrophischer Glomerulosa, hochgradiger Lipoidverarmung der Fasciculata und Hyperämie der Reticularis. Stellenweise zwischen den Fasciculatazellbalken „Rundzellherde“ mit Fettzellen.

*Rechte Nebenniere.* Atrophie der Glomerulosa, Lipoidverarmung der Fasciculata und Hyperämie der Reticularis. Zwischen den Zellen der breiten Markzone starke Rundzellanhäufungen mit Verlust des elastischen Gerüsts im Bereiche der Infiltrate, die auch zahlreiche polynukleäre Leukocyten enthalten. Die Infiltration fast ausschließlich im Bereiche des Markes. In der Rinde so wie links kleine Rundzellherde im Vereine mit Fettzellen.

Es liegt hier die hochdifferenzierte Entwicklungsstufe eines chromaffinen Gewächses vor, das noch nicht sehr lange bestanden haben kann. An einer adrenalinbildenden Tätigkeit ist kaum zu zweifeln, wenn auch über ihre Auswirkung nichts gesagt werden kann. Besonders charakteristisch ist die Bildung von kleinzystischen Hohlräumen mit flüssigem, bei Fixation homogen gerinnendem Inhalt, wie sie auch von *Biibel* und *Wichels* vermerkt wird.

### Zusammenfassung der Befunde.

Die im Schrifttume vorliegenden Beschreibungen decken sich im wesentlichen mit den Befunden, wie sie an den 6 Fällen eigener Beobachtung festgestellt werden konnten. Doch rechtfertigen einige vorhandene Abweichungen ihre eingehende Darstellung.

Die stets positive Chromreaktion, die sich in einer starken Bräunung des Protoplasmas der Geschwulstzellen äußert, und die sie mit dem chromaffinen Gewebe gemein hat, läßt den bestimmten Schluß zu, daß die Gewächse aus den Markzellen der Nebenniere hervorgehen und biologisch die gleiche Funktion wie diese haben. Daß sie tatsächlich Adrenalin bilden, geht, abgesehen von der Chromreaktion, die ja keinen direkten Maßstab für den Adrenaliningehalt abgibt, aus den chemischen Adrenalinbestimmungen hervor, wie sie in manchen Fällen des Schrifttums durchgeführt wurden. Während die Chromreaktion weitgehend postmortal beeinflußt wird, ist die direkte mikrochemische Adrenalinbestimmung nach *Kutschera-Aichbergen*, wie sie in einem Falle angestellt werden konnte, besonders wertvoll (im Schrifttum liegt außerdem eine Angabe darüber von *Nordmann* und *Lebküchner* vor). Auch in zytologischer Hinsicht ähneln die Geschwulstzellen denen des Nebennierenmarkes. Mit diesen haben sie die große Hinfälligkeit des Zelleibs gegenüber den Fixierungsmitteln gemeinsam, die sich in Zellschrumpungen äußert, ebenso die zarte Granulierung des Protoplasmas und das färberische Verhalten bei Hämatoxylin-Eosinfärbung (Basophilie), wobei es bläulich gefärbt wird. Gleich ist auch die bläschenförmige runde Kernform, dessen Chromatingehalt und die Zahl der Kernkörperchen. Die Zellwucherungen sind tatsächlich Geschwülste und nicht nur geschwulstähnliche Hyperplasien. Dies geht aus dem Umstande hervor,

daß sich fallweise normales Nebennierenmarkgewebe *neben* dem Gewächs einwandfrei nachweisen läßt. Außerdem liegen noch deutliche zytologische Unterschiede vor, besonders dann, wenn wir beide Zellarten nebeneinander sehen. Es liegt eine hochdifferenzierte Geschwulstbildung vor, die mit dem Muttergewebe auch in der biologischen Funktion weitgehend übereinstimmt. In der Regel ist die Geschwulst gutartig. Eine Ausnahme macht nur der Fall 5.

Die alveoläre Gruppierung der Zellen und ein engmaschiges Stützgerüst verleiht der Geschwulstform ebenso ihr besonderes Gepräge, wie der große Reichtum an Blutgefäßen, zu denen die Geschwulstzellen besonders innige Beziehungen besitzen. Besonders auffällig erscheinen in manchen Fällen die weiten Bluträume, an welche die Gewächszellen, durch eine einfache Endothellage getrennt, angrenzen und den Eintritt des Adrenalins in die Blutbahn weitgehend begünstigen. *Biebel* und *Wichels* haben bereits auf diesen Umstand aufmerksam gemacht. Den Blastomzellen eigentümlich ist ferner die Neigung zur Bildung bizarrer Kernformen als Ausdruck erhöhter Wachstumsneigung, wie aus dem Umstande hervorgeht, daß sie an Häufigkeit mit einem stärkeren Wucherungsgrad der Geschwulst zunehmen. Die Kernform vergrößert sich dabei wesentlich bis zum Riesenkern und sein Chromatingehalt ist vermehrt. Allen Geschwülsten ist eine fibroelastische Kapsel, die nicht überschritten wird, gemeinsam. Sie scheint sich aber erst in den späteren Stadien des Wachstums zu bilden. Darauf weist der Befund bei Fall 6 hin und der kleinere Geschwulstknoten im Falle 2, wo das Geschwulstgewebe innerhalb der Marksubstanz gefunden wurde, ohne daß es gegen diese durch eine Kapsel abgegrenzt gewesen wäre. Nur durch die etwas abweichende Zellform unterschied es sich vom übrigen Markgewebe.

Die Hinfälligkeit der Geschwulstzellen kommt auch in den fast regelmäßig nachweisbaren Nekrosen und zentralen Verflüssigungen zum Ausdruck. Diese Nekrosen sowie die Blutungen ins Gewächsparenchym (als Folge des großen Reichtums an zartwandigen Gefäßen) haben große Bedeutung für das Zustandekommen massiver Adrenalinabgaben, die den krisenhaften klinischen Verlauf in manchen Fällen bedingen, ja unmittelbar zum plötzlichen Tode Veranlassung geben können.

An weiteren Einzelheiten wäre noch das regelmäßige Fehlen des elastischen Gewebes innerhalb der Geschwulst zu erwähnen, das gegenüber dem Befunde am normalen Markgewebe gleichfalls im Sinne der Geschwulstbildung und gegen die Auffassung einer Hyperplasie verwertet werden kann. In 2 Fällen konnten in den Blastomzellen reichlich Lipoidtröpfchen, sowohl mittels Sudanfärbung als mit der Methode nach *Smith-Dietrich* dargestellt werden. Ihr Fehlen in den 4 anderen Fällen und in denen des Schrifttums läßt den Schluß zu, daß es sich dabei nicht um einen unentbehrlichen Bestandteil der Geschwulstzelle



handeln kann, sondern nur als Ausdruck regressiver Veränderungen (dystrophischer Verfettung) aufgefaßt werden muß. Wie *Kutschera-Aichbergen* durch chemische Untersuchungen nachweisen konnte, besitzt das Mark einen beträchtlichen Lipoid- (Phosphatid-) Gehalt, ohne daß er morphologisch durch Lipoidfärbungen dargestellt werden könnte. Ob der Lipoidgehalt an den Blastomzellen durch Phanerose deutlich wird, bleibe dahingestellt.

Ein zerstörendes und infiltrierendes Wachstum im Sinne der Bösartigkeit konnte in keinem Falle nachgewiesen werden, ebenso wenig die Bildung von Metastasen. Jedoch scheinen größere Unterschiede in der Wachstumsstärke vorzukommen, die sich auch durch gewisse morphologische Unterschiede äußern. Einen Maßstab dafür scheint mir der größere oder geringere Reichtum an Reticulum darzustellen. Besonders sinnfällig kommt dies im Fall 4 zum Ausdruck, wo auch eine größere Zellpolymorphie nachweisbar war. Die Zellteilung scheint dabei vorwiegend amitotisch vor sich zu gehen. Aus der Reihe heraus fällt nur der Fall 5, dessen Mischung aus einem phäochromozytären, ganglioglioneuromatösen und gangliocytoblastomatösen Anteil ein Unikum darstellt. Diese Geschwulstform zeigte auch bereits weitgehende Anaplasie ihrer Zellformen und somit beginnende Bösartigkeit, wenn es auch noch weder zu einem infiltrierenden Wachstum, noch zu Metastasenbildung gekommen war. Bemerkenswert ist es, daß in dem erwähnten Fall größerer Wachstumskraft auch echte Karyokinesen festzustellen waren. Ob mit einer Zunahme an Wachstumskraft eine Abnahme an biologischer Funktion eintritt, läßt sich nicht entscheiden. Die größere Zellpolymorphie und der große Reichtum an Gefäßen scheint die Ursache dafür gewesen zu sein, daß in der Zeit vor Feststellung der Chromreaktion an diesen Geschwülsten, manche Fälle als „Angiosarkom“ der Nebenniere aufgefaßt wurden. Bereits *Biebel* und *Wichels* konnten an einem ihrer Fälle den Befund erheben, daß es auch zur Einschwemmung von Geschwulstzellverbänden in die Blutbahn kommen kann. Das gleiche Verhalten ließ sich auch im Fall 4 eigener Beobachtung feststellen. Die Vermutung von *Biebel* und *Wichels*, daß damit auch eine beträchtliche Adrenalinabgabe ins Blut erfolgte, die für den tödlichen Ausgang verantwortlich gemacht werden könnte, ist nicht von der Hand zu weisen.

Als weiterer wertvoller Baustein für die Lehre der inneren Sekretion ist der Umstand anzusehen, daß aus dem Studium dieser Gewächse wohl zweifellos hervorgeht, daß die Geschwulstzellen das Adrenalin *direkt* und *ohne Vermittlung der Nebennierenrinde erzeugen*, eine Tatsache, auf die noch von keiner Seite hingewiesen wurde. Es scheint kaum zweifelhaft, daß diese Funktion, die den Geschwulstzellen zugebilligt werden muß, auch den normalen Markzellen zukommt. Ein Beispiel dafür, daß aus krankhaftem Geschehen auf eine normale Organfunktion geschlossen werden kann. Es ist dabei durchaus möglich,

daß die Nebennierenrinde bestimmenden Einfluß auf die *Adrenalin*-abgabe nimmt im Sinne eines Reglers beim normalen Organ. Als wesentlicher Bestandteil der *Adrenalin*erzeugung ist sie *gewiß nicht* anzusehen. Es ist ohne weiteres einleuchtend, daß bei Fortfall einer Regelung der Abgabe und gleichzeitiger übermäßiger Bildung in Geschwülsten die Ausschwemmung fortdauernd eine regellose und erhöhte ist. Als Regelung im weiteren Sinne des Wortes ist auch der Schutz des Marks vor giftigen Einflüssen auf dem Blutwege zu verstehen, die *Adrenalin*ausschüttung hervorrufen können. Auch die Beimengung von lipoiden Stoffen zum *Adrenalin*, die seine Wirksamkeit und Giftigkeit beeinflussen, ist durchaus möglich.

Besondere Beachtung verdienen die arteriellen Gefäßveränderungen an der Nebennierenkapsel und an den Nieren, die mit Rücksicht auf das jugendliche Alter der Geschwulstträger in 2 der vorliegenden Fälle ursächlich auf die Hyperadrenalinämie zurückgeführt werden müssen. Je nach der Größe des arteriellen Astes erscheint dabei die Wand entweder homogen hyalin oder es wuchert die Intima zellig unter dem Bilde der „Entarteriitis obliterans“. Diese Veränderung an den Gefäßen hat in den Nieren Glomerulusschrumpfung zur Folge, die bald nur einzelne Glomeruli, bald keilförmige Gruppen solcher betreffen, wodurch die Bilder der arteriosklerotischen Nierenschrumpfung entstehen. Daß funktionelle Momente der Gefäßveränderung vorausgehen, scheint aus dem Befunde von kleinen Fibroseherden im Herzmuskel erhärtet, wie sie ein Fall zeigte, ohne daß an den zugehörigen kleinsten arteriellen Ästen bereits morphologische Veränderungen eingetreten waren. Im Falle 3 und 4, in denen das gesamte arterielle System histologisch untersucht wurde, waren auch die Arteriolen der Milz entsprechend verändert, im Falle 3 zeigte die *Elastica interna* an der *Arteria femoralis* Zerbröckelung, Aufsplitterung und beginnende Verkalkung, im Fall 4 auch die übrigen Arterien sklerotische Veränderungen, die sich in nichts von den geläufigen Bildern der Arteriosklerose unterscheiden. Die jedesmalige Beteiligung der Nierengefäße weist auf die besondere Affinität des *Adrenalins* zur Niere hin. Im Tierversuche hat *Jonescu* gezeigt, daß die Verengerung der Nierengefäße der aller anderen Arterien vorausgeht. Es ist daher auch wahrscheinlich, daß die toxische Wirkung des *Adrenalins* an diesen Gefäßen zuerst angreift. Schon *C. Otto* gelangte auf Grund des Studiums der Gefäßveränderungen beim Kaninchen zu dem Schlusse, daß diese in den Anfangsstadien mit der menschlichen Arteriosklerose gleichwertig und die Unterschiede hauptsächlich in dem abweichenden Bau der menschlichen von den tierischen Gefäßen bedingt seien (*Lemoine, Faber, Saltykow* u. a. vertraten den gleichen Standpunkt).

Mit diesen bei der Hyperadrenalinämie durch Gewächse feststellbaren Veränderungen am menschlichen Gefäßsystem gelangen wir zur Besprechung der Beziehung von Hyperadrenalinämie zur Arteriosklerose.

#### 4. Hyperadrenalinämie, Hypertonie und Arteriosklerose.

Nach den zahlreichen Tierversuchen über die Wirkung des Adrenalins auf die Schlagadern (*Josué, B. Fischer, Hueck, Schultz* u. a.) wurde die Frage immer wieder erörtert, ob die bei Kaninchen erzeugten Veränderungen mit denen der menschlichen Arteriosklerose grundsätzlich übereinstimmen.

Auf Grund der Arbeit von *Biebel* und *Wichels* und der vorliegenden Beobachtungen kann kein Zweifel mehr bestehen, daß das Adrenalin tatsächlich beim Menschen an den Arterien Veränderungen hervorruft, die von denen, die der gewöhnlichen Arteriosklerose in weiterem Sinne zuzurechnen sind, in keiner Weise unterschieden sind. Nach *Biebel* und *Wichels* wäre es geradezu gesucht, wenn man in ihren Fällen keinen Zusammenhang zwischen den adrenalinbildenden Gewächsen und der schweren allgemeinen Arteriosklerose gelten lassen wollte, weil bei vielen gleichartigen Gewächsen keine Gefäßveränderungen beobachtet wurden. Schon das jugendliche Alter von 36 und 33 Jahren in ihren Beobachtungen war für eine so hochgradige Arteriosklerose und Hypertonie auffällig, zu auffällig, als daß an ein nur zufälliges Zusammentreffen gedacht werden könnte. Noch bemerkenswerter war der Zusammenhang bei den vorliegenden Fällen 1 und 3, bei denen das Alter der Geschwulstträger 18 und 21 Jahre betrug. Wie ein experimenteller Beweis erscheint ein von *Wiesel* mitgeteilter Fall, der bei einem 2jährigen Kinde mit chromaffinem Tumor einer Nebenniere eine mit freiem Auge wahrnehmbare Sklerose der Aorta, der Kranzschlagadern und einzelner Eingeweidearterien mit Herzhypertrophie feststellen konnte. Ohne auf histologische Einzelheiten einzugehen, meinte *Wiesel*, „daß mikroskopisch die Herde mehr den durch Adrenalin erzeugbaren Prozessen als der gewöhnlichen Sklerose glichen“.

Es ist ganz charakteristisch, daß die ersten Anfänge der Veränderungen an den Arteriolen zu finden sind, ganz nach Art der bei sog. „genuinen Schrumpfnieren“ bzw. „essentieller Hypertonie“ feststellbaren Wandhyalinisierung. Ein Umstand, der für den Zusammenhang zwischen manchen Fällen „essentieller“ Hypertonie und der Nebenniere wertvolle Ausblicke eröffnet.

Bereits früher wurde erwähnt, daß für das Ausbleiben von Gefäßveränderungen nicht allein die unphysiologische Inkreterzeugung der Geschwulstzellen, ungünstige Kreislaufverhältnisse, lokale Speicherung des Adrenalins in Cysten, verantwortlich gemacht werden müssen, wie dies *Biebel* und *Wichels* annehmen. Eine viel größere Rolle spielt meines Erachtens die individuelle Veranlagung, wie sie auch bei den mit Adrenalin behandelten Tieren manchmal so augenfällig in Erscheinung tritt. Der Hundertsatz positiver Ausfälle schwankt bei den Forschern, die sich mit der experimentellen Adrenalinsklerose beschäftigt haben, zwischen 10 und 100. Bei gleichem Gewicht der Versuchstiere und

gleicher Zahl der Einspritzungen bewirkt Adrenalin oder Nicotin, das im Wesen ganz gleichartige Veränderungen hervorruft, bald vorgeschrittene Nekrose und Verkalkung der Aortenmedia, bald gar keine morphologisch nachweisbare Erkrankung. *Romm* und *Kuschnir* nehmen daher an, daß neben dem Alter der Versuchstiere auch individuelle Eigenschaften der Kaninchen zur Sklerose überhaupt, eine bedeutende Rolle spielen. Vergleicht man die ungeheure Zahl der bisher verwendeten Versuchstiere mit der geringen Zahl von beobachteten chromaffinen Gewächse der Nebenniere, so liegt darin die Erklärung, warum so wenige Mitteilungen von Gefäßveränderungen dabei vorliegen. Dazu kommt noch, daß bei höherem Alter der betroffenen Personen „landläufige“ arteriosklerotische Veränderungen, wenn sie nicht besonders hohe Grade erreichen, von den Beobachtern überhaupt nicht in Beziehung zum Gewächs gebracht wurden.

Beim grasfressenden Tier, das viel mehr als das fleischfressende zur Bildung von Kalkablagerungen in seinem Körper neigt (*Hansemann*), ist naturgemäß das makroskopische Bild der Arterienerkrankung ein eindrucksvolleres als beim Menschen. Mikroskopische Untersuchungen des Gefäßsystems aber bei chromaffinen Gewächsen der Nebenniere wurden nur in ganz wenigen Fällen durchgeführt.

Auf einen weiteren Umstand möchte ich verweisen, der in der besprochenen Beziehung von Bedeutung ist. Den morphologisch faßbaren Veränderungen am Gefäßsystem können lange Zeit Zusammenziehungen der Arterien und Arteriolen vorangehen, wenn die Adrenalinmengen gering sind. Es ist daher durchaus möglich, daß der Tod auch bereits in einer Zeit eintritt, bei welcher die Adrenalinwirkung noch nicht zu histologischen Veränderungen geführt hat, ähnlich wie sich die bei manchen Fällen von „essentieller Hypertonie“ feststellen läßt, deren Gefäßsystem noch frei von charakteristischen Arteriolenveränderungen angetroffen wird.

Nach den Beobachtungen von *Biebel* und *Wichels* erbringen die vorliegenden besonders lehrreichen Fälle überzeugend den Nachweis, daß das Adrenalin beim Menschen Veränderungen an den Gefäßen bewirkt, die weder makroskopisch noch mikroskopisch von denen unterschieden werden können, die wir gewohnt sind, unter dem Begriffe „Arteriosklerose“ zusammenzufassen, während es beim Kaninchen nur Verkalkung der Gefäßwand nach vorangegangener Nekrose hervorruft. Über den Angriffspunkt des Adrenalins dabei und die Art seiner Wirkungsweise wird noch im folgenden Kapitel die Rede sein. Mit voller Absicht habe ich es vermieden, auf die in neuester Zeit versuchte Trennung der einzelnen Formen der Arteriosklerose nach der Lokalisation der Veränderungen in den einzelnen Gefäßwandschichten und Betroffensein verschiedenartiger Gefäßprovinzen einzugehen, die meines Erachtens durchaus willkürlich ist, und zu einer vollkommenen Verwischung des ganzen Arterio-

skleroseproblems führen muß. Durch eine solche Trennung in 1. Arteriolen-erkrankung, 2. eigentlichen nur in der Intima lokalisierten Atheromatose und 3. Mediaverkalkung der Extremitätenarterien wird die ursächliche Erforschung dieser Gefäßerkrankung nur gehemmt, nicht gefördert.

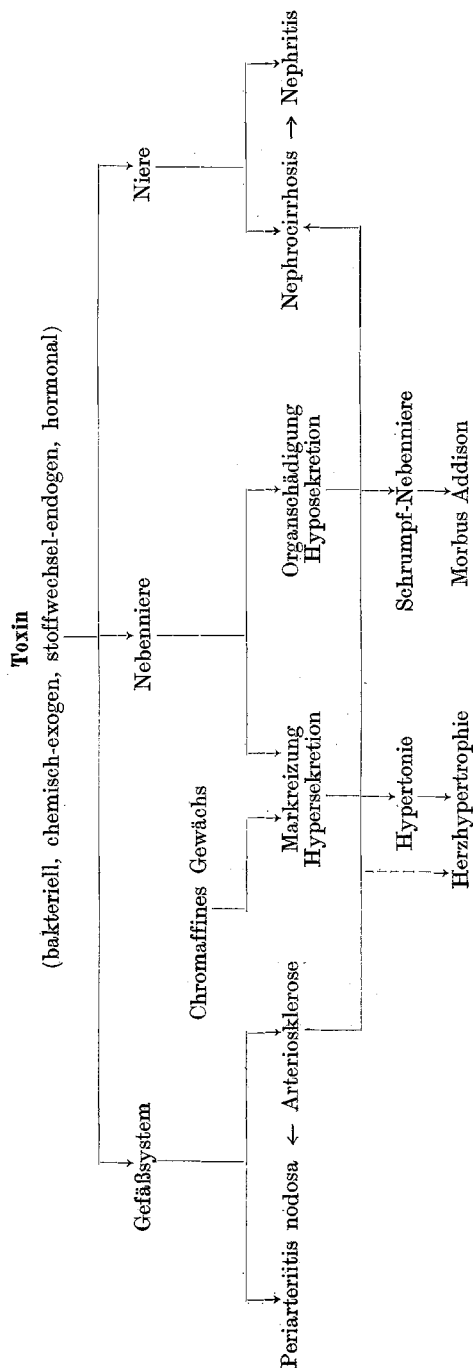
Auch *B. Fischer-Wasels* und *R. Jaffé* halten in ihrer Darstellung der Arteriosklerose die einzelnen Formen für gleichwertig und sagen darüber: „Die Mediaverkalkung ist der echten Arteriosklerose gleichzusetzen. Verschiedenheiten beruhen nur auf dem funktionellen Bau der Gefäßwand. Die Arteriolsklerose ist gleichfalls von der Arteriosklerose prinzipiell nicht zu trennen.“

Nach *Biedl* erstreckt sich die auffallende toxische Wirkung des Adrenalins nur auf die Kreislauforgane. Im Herzen sind nach wiederholter Adrenalineinspritzung schwere Veränderungen, wie schwere Hypertrophie der linken Herzkammer, ischämische Infarkte, hyalin degenerative Herde und Nekrosen sowie Schwielenbildung nach solchen anzutreffen. Jedenfalls handelt es sich dabei nach *Pisani* und *Stewart* um eine *primär* toxische Schädigung des Herzmuskels. Das gleiche ist für die Gefäßwand wahrscheinlich. Die anfänglichen Veränderungen bestehen hier in einer serösen Durchtränkung der Media, Wucherung und Hypertrophie der Gefäßmuscularis, sowie Schädigung der elastischen Elemente der Gefäßwand, vor allem der Lamina elastica interna. An den Gefäßen vom muskulären Typus ist jedenfalls die Intimaerkrankung bis zur hyperplastischen Intimawucherung meist schon deutlich, wenn die Media noch wenig befallen scheint.

Mit *Fahr* möchte ich annehmen, daß die verschiedene funktionelle Inanspruchnahme und der verschiedene Bau der einzelnen Gefäße für die Art der anatomischen Veränderungen und der Lokalisation der arteriosklerotischen Veränderungen beim Menschen von großer Bedeutung ist. Daneben möchte ich noch dem verschiedenartigen Angriffspunkt der Giftstoffe im Einzelfall (sowohl gefäßprovinziell, als lokalisatorisch innerhalb der Gefäßwand) eine wesentliche Rolle zubilligen. In einer früheren Arbeit über die Beziehungen der sog. „Periarteriitis nodosa“ zu der Arteriosklerose suchte ich den Nachweis zu führen, daß *alle* bekannten Veränderungen am Gefäßsystem (mit Ausnahme der durch spezifische Krankheitserreger und durch Eiterungen bedingten Vorgänge) die *unmittelbare* Folge einer toxischen Gefäßwandschädigung darstellen, wobei die Art der einsetzenden Gefäßveränderung und ihr weiteres Schicksal weitgehend bestimmt werde von der *Menge* der einwirkenden Schädlichkeit und vom Bau des betroffenen Gefäßes. Daß wir berechtigt sind, das Adrenalin ebenso wie das Nicotin und unzählige andere chemische Stoffe unter die Toxine mit gefäßschädigender Wirkung einzureihen, das ist über jeden Zweifel erhaben. Dabei ist die Wirkung des im Körper entstehenden und in die Blutbahn gelangenden Adrenalins keine andere, als die des von außen zugeführten Giftes. Auf Grund der

angeführten Arbeit und den vorliegenden Ausführungen habe ich versucht, alle Möglichkeiten der toxischen Gefäßschädigung und ihrer Ausgänge in einem *Schema* darzustellen. Wie jedem Schema haftet auch diesem der Fehler an, nicht alle denkbaren Kombinationen zu erfassen. Das ist auch bei dem vielfachen Ineinandergreifen in Wechselbeziehung stehender Organe und Organsysteme gar nicht möglich. Es erlaubt jedoch eine schnelle Übersicht über die Grundzüge meiner Auffassung.

Als Ausgangspunkt erscheint an der Spitze des Schemas der allgemeine Begriff des *Toxines*. Dieses kann sowohl *bakterieller Herkunft*, *chemischer (exogener)*, wie *aus dem intermediären Stoffwechsel*, also *endogener*, als endlich *hormonaler* Natur sein. Davon zweigen 3 *Angriffsorte* des Toxines ab: 1. das Gefäßsystem, 2. die Nebenniere und 3. die Niere. An jedem davon ist der stärkste Grad der Einwirkung als äußerster Punkt eingezeichnet. Am *Gefäßsystem* als stärkste Reaktionsform die „*Periarteriitis nodosa*“, als geringere die *Arteriosklerose* mit all ihren Gradabstufungen und zwischen diesen beiden Gipfelpunkten alle Übergänge, wie sie in meiner bereits erwähnten Arbeit angeführt wurden. Auf die



*Nebenniere* kann das Toxin markreizend, also sekretionsfördernd oder markschädigend und hemmend, einwirken. Dabei kann die Wirkung des angenommenen Giftes gesteigert werden durch die Wirkung des vermehrt abgesonderten Adrenalins. In diese Reihe muß hier das chromaffine Gewächs der Nebenniere zwischengeschoben werden, das gleiche Veränderungen durch übermäßige Absonderung hervorrufen kann, wie ein anderes von außen zugeführtes chemisches Gift.

Als 3. Erfolgsorgan finden wir im Schema die *Niere*, die infolge ihrer eigenartigen Stellung im Gefäßsystem von diesem abgetrennt wird. Auch hier finden wir als Ausdruck der stärksten Giftwirkung die akute Glomerulonephritis und als den der milderen Einwirkung die Nephrocirrhose (unter welchem Begriffe alle von Blutgefäßen ausgehenden Schrumpfungsvorgänge zusammengefaßt werden). Zwischen diesen Polen zeigt die Richtung des Pfeiles die Übergangsmöglichkeiten an.

Bei der Nebenniere ist die toxische Schädigung, wie sie gesetzmäßig beispielsweise durch das Diphtherietoxin herbeigeführt wird, als weitere Folge verzeichnet, die sich auch letzten Endes als Schrumpfnieren und klinisch als Morbus Addison auswirken kann.

Wie aus dem Schema weiter ersichtlich ist, habe ich die toxogene Hypertonie (*Pal*) und Herzhypertrophie von der Nebenniere abhängig eingezeichnet. Dies bedarf noch einer besonderen Begründung.

Wie die Hypertonie und Herzhypertrophie bei der Glomerulonephritis zustande kommt, ist noch nicht klargestellt. Die Mehrzahl der Forscher möchte jene als nephrogen (als Folge des Widerstandes im Stromgebiet der Niere) und diese als Folge der zu leistenden Mehrarbeit auffassen. In jüngster Zeit neigen jedoch mehrere Forscher, ganz besonders *Pal*, wieder zur Ansicht einer extrarenalen Entstehung. Ursache der Nierenentzündung sind bakterielle Toxine. Daß auch andere chemische Gifte eine Nephritis hervorrufen können, lehren die Tierversuche über die Urannephritis. Noch wenig in Betracht gezogen wurde es, daß die im Blute kreisenden Giftstoffe auch an anderen Organen als der Niere Veränderungen hervorrufen können, ohne an ihnen zu morphologisch faßbaren Entzündungserscheinungen zu führen. Wie empfindlich das Nebennierenmark auf Reize aller Art durch Adrenalinausschüttung reagiert, wissen wir aus Tierversuchen. Es ist durchaus möglich, daß das gleiche Gift, das am Glomerulus, als dem empfindlichsten Punkt und Ort der Stromverlangsamung, angreifend hier zur Entzündung führt, auch das Nebennierenmark zur Hypersekretion anregt. Als Indicator für die stattgehabte Markreizung können jene „Rundzellerherde“ gelten, die im Abschnitte der toxischen Nebennierenveränderungen ausführlich besprochen werden. Als Folge der daraus entstehenden Hyperadrenalinämie könnte Hypertension und Herzhypertrophie erklärt werden. Wären diese Anzeichen *zwangsläufige* Folgen der Nierenentzündung, dürften sie in *keinem* Falle fehlen. Es liegen jedoch genügend genaue

Beobachtungen im Schrifttum vor, wo Fälle von Nephritis *ohne* Blutdrucksteigerung und *ohne* Herzhypertrophie verlaufen sind (*Pal*).

Gleichzeitig schädigt aber das anzunehmende Gift sowohl unmittelbar als über dem Umwege der Hyperadrenalinämie das übrige Gefäßsystem außerhalb der Niere, so daß bereits im jugendlichen Alter die schwersten arteriosklerotischen Veränderungen als regelmäßige Verbindung mit der nephritischen Erkrankung sich entwickeln, ein wertvoller Beweis für die toxische Entstehung der Arteriosklerose. Daß mechanische Momente *allein niemals* zur Arteriosklerose führen können, braucht wohl nicht besonders betont zu werden. Die Herzhypertrophie bei Nephritis kann sowohl Folge der vermehrten Arbeitsleistung durch die Blutdrucksteigerung, als Folge eines direkt auf den Herzmuskel einwirkenden Reizes (Adrenalin) sein.

Die Entstehung der hyalinen Degeneration der Wandung kleiner Arterien (*Arteriolsklerose*) ist strittig. *Hueck* hat neuerdings angenommen, daß ihre Ursache in einer Saftstauung zu erblicken sei, die zu einer chemisch-fermentativen Umwandlung der Grundsubstanz führe. Am häufigsten sind dabei die Nieren- und Milzarteriolen betroffen. Bestimmte Krankheiten kommen nach *Schultz* ursächlich nicht in Frage. Während die Arteriolsklerose in der Niere von den schwersten Folgen für die Nierenfunktion begleitet ist, soll nach *Schultz* der gleiche Vorgang in der Milz ganz bedeutungslos sein. Ich halte dies für wenig wahrscheinlich. Wenn auch die Bedeutung der sog. „Keimzentren“ in den Knötchen noch nicht geklärt ist, so scheint es doch ziemlich sicher, daß ihnen eine besondere funktionelle Bedeutung zukommt. Ob man sie als Bildungsstätten der Lymphzellen oder deren Vernichtungs-orte, oder aber, wofür sehr viele Gründe sprechen, als „Reaktionszentren“ auffaßt, die mit Immunitätsvorgängen in Zusammenhang stehen, so ist es gleicherweise einleuchtend, daß die hyaline Verödung der Follikelzentren als irreparable Veränderung wenigstens *jene* Funktion der Milz wesentlich beeinträchtigen muß, die mit der Tätigkeit des Follikelzentrums verknüpft ist. Ebenso wie in der Niere die Hyalinisierung, die an den Art. interlobulares beginnt und allmählich auf die Vasa afferentia fortschreitet (*Roth*), zunächst zum Untergange der Glomeruli, dann der zugehörigen Tubuli als Folge der Ernährungsstörung führt, nach *Jores* auch ohne vollständigen Lumenverschluß, muß angenommen werden, daß der gleiche Vorgang in der Milz ebenfalls von Ernährungsstörungen bestimmter Organabschnitte gefolgt wird.

Auch das gegenseitige Ursachenverhältnis von Arteriolsklerose und Hypertonie ist noch nicht klargestellt. Bei der Glomerulonephritis findet man Arteriolsklerose fast regelmäßig. Diese Ähnlichkeit kann so weit gehen, daß für Fälle ohne genügende klinische Beobachtung und Verfolgung des ganzen Krankheitsbildes die makroskopische und mikroskopische Untersuchung nicht mit voller Sicherheit die



Entscheidung zuläßt, ob die Nierenschrumpfung auf entzündlicher Grundlage oder durch Arteriosklerose ohne Entzündung entstanden ist. Im Einzelfalle lassen auch die mikroskopischen Unterscheidungsmerkmale, wie sie kürzlich *Aschoff* eingehend angeführt hat, eine sichere Entscheidung nicht zu, ob die Erkrankung „genuin“ oder „sekundär“. Bei der pathogenetischen Auffassung, die ich vertrete, ist es auch verständlich, daß es nicht anders sein kann. Der Grad und die Art der Giftschädigung kann so verschieden sein, daß bei der verhältnismäßig geringen Zahl von Reaktionsmöglichkeiten zwischen beiden Veränderungen alle Übergänge vorkommen können. Ein Gift, das bei heftiger Einwirkung eine akute Glomerulonephritis hervorruft, die in weiterer Folge zur Organschrumpfung führt, kann bei geringerer Stärke auch ohne akut entzündliches Stadium schleichend eine Hyalinisierung der Gefäßwand und hyaline Verödung der Glomeruli verursachen und gleiche Schrumpfbilder an der Niere hervorbringen. Diese Auffassung hat ebenso Geltung für die Beziehung der „Periarteriitis nodosa“ zur Arteriosklerose wie für die der akuten Glomerulonephritis zur arteriosklerotischen Nierenschrumpfung.

Ich habe bereits die Sonderstellung des Adrenalins zur Niere angeführt, dasselbe gilt auch für die Arteriolen. Wir haben ferner gesehen, daß Hyperadrenalinämie bei Menschen eine Arteriosklerose hervorrufen kann. *Fahr* und *Herxheimer* haben aus der Bevorzugung der Niere bei Arteriosklerose den Schluß gezogen, daß die Arteriolen-erkrankung primär, die Hypertonie davon abhängig sekundär entstehe. Verlieren die Nierengefäße an Wegsamkeit, so könne der Organismus diesen Mangel nur durch Blutdrucksteigerung ausgleichen, da die Niere ein „lebenswichtiges Ausscheidungsorgan darstelle“. Sie ziehen also einen Schluß im Sinne der Zweckmäßigkeit, der in der Pathologie eigentlich verboten ist. Von anderen Forschern wird dagegen angenommen, daß die Hypertonie Ursache der Arteriolen-erkrankung sei. *Hueck* betont mit Nachdruck, daß die hyaline Degeneration der Arteriolen unmöglich die Ursache der Hypertonie sein könne und weist auf das Mißverhältnis zwischen Grad der anatomischen Veränderung und Dauer und Höhe des Blutdruckes hin. Ebenso bedingen die Hyalinablagerungen im Anfang weder eine Verhärtung der Gefäßwand noch eine Einengung der Gefäßlichtung.

Die Beobachtungen an adrenalinbildenden Gewächsen der Nebenniere und die dabei festgestellten Arterienveränderungen tragen nun zur Klärung dieser Frage wesentlich bei, weil bei ihnen die Ursache der Hypertonie im Gegensatz zur sog. „essentiellen“ Hypertonie vollkommen klargestellt ist. *Hier kann kein Zweifel sein, daß die Arteriolen-erkrankung unabhängig von der Hypertonie auftritt und unmittelbare Folge der Adrenalinwirkung ist.*

Über das Zustandekommen der arteriosklerotischen Veränderungen äußern sich *Biebel* und *Wichels*:

„Bei unseren Fällen von menschlicher Arteriosklerose möchten wir glauben, daß der funktionelle Gefäßspasmus und die durch ihn verursachte Blutdrucksteigerung das Primäre sind und daß sekundär die andauernde Mehrbelastung zur Arteriosklerose geführt hat“.

Nun führt aber Mehrbelastung *allein*, wie bereits mehrfach erwähnt, niemals zur Wanderkrankung der Arterien. Haben doch die ergebnislosen Versuche im Schrifttume, durch blutdruckerhöhende Stoffe, die nicht gleichzeitig gefäßwandschädigend wirkten, Arteriosklerose zu erzeugen, das Gegenteil bewiesen. Ebenso konnte *Braun* zeigen, daß Adrenalin auch dann Gefäßveränderungen hervorruft, wenn die blutdrucksteigernde Wirkung durch geeignete Maßnahmen ausgeschaltet wird. Wenn *Biebel* und *Wichels* das Ursachenverhältnis zwischen Arteriosklerose und Hypertonie dahin entschieden zu haben glauben, daß Hypertonie das Primäre wäre, so ist darauf zu entgegnen, daß beide voneinander überhaupt nicht abhängen. Hypertonie als dauernde Tonuszunahme des Gefäßsystems kann solange *ohne* Arteriosklerose bestehen bleiben, als der toxische Reiz, der zur Gefäßzusammenziehung führt, nicht die Gefäßwand selbst schädigt, oder wenn die Hypertonie „essentiell“ zentral und nicht peripherisch bedingt ist. Toxische Schädigung der Gefäßwand (gleichzusetzen mit Arteriosklerose) kann aber auch *ohne* hypertenisches Dauerstadium eintreten. So ist auch die Mehrzahl der Forscher in neuerer Zeit der Ansicht, daß der Widerstand in den kleinen Gefäßen, der die Hypertension bedingt, in der Regel funktionell hervorgerufen wird. Der aus solchen abnormen Funktionszuständen sich ergebende Hochdruck ist als essentielle Hypertonie bezeichnet worden. Nach *Pal* ist nicht der Gefäßkrampf, sondern die tonische Einstellung der Arterienmuskulatur ausschlaggebend. Die Hypertonie der Gefäßwand ist als selbständige Erkrankung aufzufassen, ihre gewöhnliche jedoch nicht zwangsläufige Folge ist die Hypertension, das ist die Erhöhung des Blutdruckes. Nach *Kahler* sind die Ursachen der essentiellen Hypertonie in einer primären und reflektorischen Reizung des Vasomotorenzentrums durch pressorische Substanzen zu suchen, die als Produkte des Stoffwechsels entstehen, Störungen der inneren Sekretion, unter anderem auch psychische Erregung. Neuerdings unterscheidet *Pal* 2 strenge voneinander zu scheidende Hypertonieformen: 1. die primäre, permanente (essentielle) Hypertonie, die cerebral begründet als angiotonische Neurose der Arterien aufzufassen ist, als eine auf Erbanlage beruhende Krankheit und 2. die toxische Hypertonie durch endogene oder exogene Gifte, die auf das Sarkoplasma der Muskeln der Kreislauforgane einwirken. Zum Unterschiede von der primären Hypertonie erstreckte sich die toxische Wirkung bei letzterer nicht nur auf die peripherischen Arterien, sondern auch auf den Herzmuskel. Der Unterschied im Gefäßbilde des Augenhintergrundes (*Guist*) wurde bereits

früher erwähnt. *Pal* führt allerdings die toxogene Hypertonie nicht auf die Nebenniere zurück (toxische Reizwirkung mit Hypersekretion), wie ich sie aufgefaßt wissen möchte, sondern auf den unmittelbar giftigen Einfluß auf die Gefäßwand. In gleicher Weise zählt *Pal* die Schwangerschaftshypertonie zu seiner 2. Form. Ganz in diesem Sinne haben wir für unsere Fälle die Ursache der Hypertonie im Adrenalin zu suchen, das die Gewächse bilden. Es wird Aufgabe weiterer Forschung sein, ob nicht vermehrte Bildung von Adrenalin durch die Nebenniere auch ohne Geschwulstbildung für einen großen Teil der sog. toxogenen Hypertonien verantwortlich gemacht werden kann, vielleicht auch für einzelne „essentielle“ Formen.

*Erdheim* hat in jüngster Zeit den Versuch unternommen, für die von ihm „Medionecrosis aortae idiopathica“ benannte Krankheit ursächlich eine endogene Adrenalinwirkung verantwortlich zu machen, die durch Ausschüttung des Adrenalins aus dem Nebennierenmark unter dem Einfluß von Infektionskrankheiten entstehe. In weiterer Ausführung dieser Annahme, für die allerdings noch keine Unterlagen vorhanden sind, möchte er auch die von *Wiesel*, *Epstein* und *Stoerk* sowie von *Gsell* bei Infektionskrankheiten festgestellten Arterienveränderungen im Gegensatz zu diesen Forschern, die einen direkt gefäßwandschädigenden Einfluß der Bakteriengifte annehmen, auf eine allen gemeinsame Hyperadrenalinämie zurückführen, welche die Arterienmedia schädige. *Erdheim* setzt also an Stelle *vielfältiger exogener Toxine ein endogenes Gift*, das allerdings stets unter dem Einflusse des exogenen wirksam wird. Leider finden sich in den Beobachtungen *Erdheims* keinerlei Angaben über makroskopische oder mikroskopische Befunde an den Nebennieren. Wenn jedoch *Erdheim* die Veränderungen bei der Medionecrosis aortae mit Spontanzerreißung scharf von der gewöhnlichen Atherosklerose abtrennt, so kann ich ihm darin nicht folgen. In 2 einschlägigen Fällen eigener Beobachtungen, auf die ich hier nicht näher eingehen kann, fanden sich schwerste atherosklerotische Veränderungen sowohl allgemein als in der nächsten Umgebung der Rißstellen, daß die Ablehnung eines ursächlichen Zusammenhanges dabei kaum denkbar erscheint. Der eine Fall betraf ein 44jähriges, der andere ein 46jähriges Individuum, so daß die schweren arteriosklerotischen Veränderungen noch zur jugendlichen Form gerechnet werden müssen. Die Nebennieren waren in beiden Fällen ohne wesentliche Abweichung, so daß eine direkt infektiös toxische Noxe auf die Gefäßwand, wenigstens für meine Fälle, wahrscheinlicher ist, als die endogene Adrenalinhypothese *Erdheims*.

Fasse ich die bisherigen Ergebnisse kurz zusammen, so ist in den vorliegenden Fällen, wie bereits im Schema ausgedrückt, das ursächliche Verhältnis derart, daß Ursache der Hypertonie *und* der Arteriosklerose das Adrenalin war, ohne daß letztere zur Hypertonie in einem ursächlichen Zusammenhange stehe. Der Analogieschluß liegt nahe, daß auch

für andere Toxine das gleiche Geltung hat, was für das Adrenalin nunmehr sichergestellt ist, die erfahrungsgemäß von Blutdrucksteigerung und Gefäßwandschädigung gefolgt sind. Aber an dem Beispiel des Nicotins sehen wir bereits, daß die Verschiedenartigkeit des Toxines auch eine andere Lokalisation und Form der Gefäßschäden bewirkt. Werden doch in der menschlichen Pathologie durch übermäßigen Nicotinguß vorzugsweise die Extremitätenarterien betroffen. Die Form und Lokalisation der Gefäßschäden ist demnach vom Grade und Art der Schädlichkeit und von der individuellen Reaktion darauf weitgehend bestimmt.

Ebensowenig als die Abtrennung der Adrenalinsklerose der Kaninchen als *wesens*verschieden weil *form*verschieden von der menschlichen Arteriosklerose eine Berechtigung hat, ist auch die Trennung der „eigentlichen“ Arteriosklerose (gleichbedeutend mit Intimaerkrankung) von der Mediaverkalkung der Extremitätenarterien kaum angängig. In jüngster Zeit wird sogar der Versuch unternommen, auch die Arteriolo-sklerose von der Arteriosklerose abzutrennen und eine neue Sondergruppe von Arterienerkrankungen mit ihr aufzustellen. Ich habe bereits in meiner mehrfach erwähnten früheren Arbeit auf die Gründe hingewiesen, die mich bestimmt haben, für eine einheitliche Auffassung des ganzen Komplexes von Reaktionen am Gefäßsystem einzutreten. Unter Berücksichtigung der neu hinzugekommenen Erkenntnisse wäre darüber folgendes zu sagen:

Alle Reaktionsformen der Arterienwand sind nur Auswirkungen verschiedenartiger Schädlichkeiten bakterieller, chemischer oder hormonaler Gifte in verschiedenem Grade und verschiedenartigem Angriffspunkt. Dabei spielen sowohl Kaliber des Gefäßes, wie deren geweblich verschiedener Bau, individuelle, allgemeine oder gefäßprovinzielle Reaktionsbereitschaft (Veranlagung) eine wesentliche Rolle. Alle Übergänge von einfacher degenerativer Schädigung einzelner Schichten der Gefäßwand über schwere „arteriosklerotische“ Veränderungen bis zur „Periarteriitis nodosa“ können dabei vorkommen. Als bestimmte elektive Gefäßnoxe ist das Adrenalin anzusehen, wenn es dem Körper von außen zugeführt (Tierversuch) oder im Körper im Übermaß gebildet wird (chromaffine Geschwülste). Es konnte wahrscheinlich gemacht werden, daß auch bei morphologisch „intakten“ Nebennieren toxische Reize zumindest vorübergehend zur Hyperadrenalinämie mit all ihren Folgen führen können. Ein Großteil der bisher als *nephrogen* aufgefaßten Erscheinungen bei der Nephritis kann ebenso gut *hypernephrogen* bedingt sein, da ohne Nephritis einfache Hyperadrenalinämie ganz gleichartige Anzeichen hervorrufen kann. In diesem Zusammenhange sei besonders auf die ganz gleichen Veränderungen an den Gefäßen der Netzhaut bei der sog. „Retinitis albuminurica“ und an den kleinsten Nierenarteriolen, bei der Periarteriitis nodosa und bei der Adrenalinsklerose im Tierversuche hingewiesen.

Der auf Grund von vorwiegend an Kaninchen vorgenommenen Tierversuchen aufgestellten Meinung, wonach die Arteriosklerose vorwiegend durch Störung des Cholesterinstoffwechsels hervorgerufen sei, kann ich nicht zustimmen. Auch die von *Aschoffs* Schüler *Yuasa* auf Grund von Tierversuchen gemachte Feststellung, daß zwischen Pflanzen- und Allesfressern ein grundsätzlich verschiedener Cholesterinstoffwechsel nicht bestehe, ändert daran nichts. Mehr als hypothetisch ist sein daraus gezogener Schluß, daß auch der Mensch auf erhöhte Cholesterinzufuhr mit Cholesterinablagerung reagiere und wie beim Kaninchen auch beim Menschen die Gefäßintima das cholesterinempfindlichste Gewebe im Organismus sei. Gibt er schon selbst zu, daß die Annahme eines entstehungsgeschichtlichen Zusammenhangs der menschlichen Atherosklerose mit dem Nahrungscholesterin nicht bewiesen sei, so halte ich es für eine ganz irrige Ansicht, daß die in ganz unphysiologischer Weise zugeführte Cholesterinmenge im Organismus des Kaninchens nichts anderes bewirken sollte, als unabgebaut und unzerlegt wieder in der Intima und anderen Organen abgelagert zu werden, und daß dieser Vorgang der Arteriosklerose gleich wäre. Es sei hier nur bemerkt, daß in der atheromatösen Aorta des Menschen nicht nur das Cholesterin vermehrt ist, sondern wie dies durch chemische Untersuchungen *Kutschera-Aichbergen* zeigen konnte, in höherem Maße auch das Lecithin und andere primär nicht ätherlösliche, sondern alkohollösliche Lipoido.

Viel wahrscheinlicher muß es danach sein, daß im intermediären Stoffwechsel durch Abbau des Cholesterins Stoffe entstehen, die giftig wirken und die Gefäßwand schädigen, wobei möglicherweise am Orte dieser Schädigung bei hohem Blutcholesterinspiegel Cholesterin abgelagert wird, der ganze Vorgang somit nichts anderes vorstellt als ein Beispiel dystrophischer Verfettung und nicht nur ein einfacher Infiltrations- oder Imbibitionsvorgang, wie dies aus den Untersuchungen von *Aschoff*, *Anitschkow*, *Chalatow*, *Hueck* und *Wacker* u. a. hervorzugehen schien.

Zur Erklärung der Entstehung der Arteriosklerose wurden verschiedene Einflüsse herangezogen. Die Hypercholesterinämie als alleinige Ursache halten *Anitschkow* und *Chalatow* für wahrscheinlich, während andere, wie *Lubarsch*, *Mönkeberg*, *Knack* und *Saltykow* primär toxisch-infektiöse oder mechanische Schädlichkeiten, die die Intima treffen, annehmen oder auf die Bedeutung von Blutdruckschwankungen als wichtigen Faktor hinweisen, wie es *Marchand*, *Aschoff*, *Jores* u. a. tun. *Hueck* stellt die Bedeutung vasomotorischer Störungen in den Vordergrund. Es würde den Rahmen vorliegender Arbeit weit überschreiten, auf alle hierhergehörigen Annahmen und Theorien einzugehen. Es sei dazu auf die ausgezeichneten zusammenfassenden Darstellungen über diesen Gegenstand in den einschlägigen Handbüchern verwiesen. Nur auf die Untersuchungen an sympathischen Ganglien, die neuestens im Vordergrund der Beachtung stehen, sei kurz eingegangen.

*Staemmler* untersuchte eine große Zahl von sympathischen Ganglien bei menschlicher Arteriosklerose und konnte tatsächlich eine ganze Reihe von degenerativ entzündlichen Veränderungen in ihnen nachweisen. *Staemmler* erörtert 3 Möglichkeiten: 1. die Veränderungen an den sympathischen Ganglien und die Arteriosklerose seien gleichgeordnete Vorgänge, durch die gleiche Schädlichkeit verursacht, 2. die Sympathicuserkrankung sei eine Folge der Arteriosklerose und endlich 3. die Arteriosklerose sei durch die Sympathicuschädigung bedingt. Er kommt zu dem Schluß, daß die dritte Möglichkeit die wahrscheinliche sei.

In Nachuntersuchungen konnte *Terplan* den Nachweis führen, daß die gleichen Veränderungen, die *Staemmler* als pathognomonisch für die Arteriosklerose anführt, auch bei einer ganzen Reihe verschiedenartiger Krankheiten festgestellt werden können. Auch *Herzog* lehnt die ursächliche Bedeutung der Sympathicusveränderungen für die Genese Arteriosklerose ab.

Es sei hier auch noch auf die Untersuchungen von *Danisch* verwiesen, der auf Grund seiner Untersuchungen unter anderem zu dem Schlusse kommt, daß bei der „Cholesterinkrankheit“ des Kaninchens ein ursächlicher Zusammenhang von

Schädigungen der sympathischen Ganglien und der Aortenveränderungen gesichert wäre. Aus seinen Versuchsergebnissen ist meines Erachtens nur *die* sichere Schlußfolgerung abzuleiten, daß Cholesterinfütterung (als Vergiftung), ebenso wie Adrenalin und Nicotin, am stärksten bei Kombination dieser Methoden, Gefäßsystem und sympathische Ganglien *koordiniert* schädigen, ein gegenseitiges Abhängigkeitsverhältnis jedoch in keiner Weise bewiesen ist.

Für die Entstehung der menschlichen Arteriosklerose können daher diese Tierversuche nur soweit herangezogen werden, als sie beweisen, daß verschiedenartige, sei es von außen eingeführte, sei es im Körper entstandene Gifte Gefäßschädigungen von verschiedenem Angriffspunkte, bald an der Intima, bald an der Media bewirken. Zur Frage der Entstehung der menschlichen Arteriosklerose kann aber Cholesterinfütterung an Tieren nicht verwertet werden, weil eine derartig hohe Cholesterinzufuhr unter normalen Nahrungsverhältnissen nicht vorkommt und es nirgends bewiesen ist, daß Hypercholesterinämie und nicht endogene Cholesterinvergiftung allein zur Arteriosklerose führen kann (auch nicht bei Tieren!).

Beweisend scheinen mir in dieser Hinsicht die Untersuchungsergebnisse von *Seemann*, daß im Gegensatz zu Vergleichsversuchen mit Cholesterinfütterung die chronische Cholesterineinführung *ins Blut* durch Einspritzung in Blutadern trotz Hypercholesterinämie keine Zeichen einer allgemeinen Lipoidose erzielt werden konnte.

Neuestens ist zu den Stoffen, mit denen sich im Tierversuche arterioskleroseähnliche Bilder erzeugen lassen, das Vigantol getreten. Es steht heute bereits fest, daß das bestrahlte Ergosterin, abgesehen von seinen rachitisheilenden Eigenschaften, zu den ausgesprochenen Gefäßgiften gerechnet werden muß. *Röfle* bezeichnete den Vorgang als „akute Arteriosklerose“, wobei Angriffspunkt die Arterienmedia ist, die zur Nekrose und folgender Verkalkung kommt, ganz wie beim Adrenalin. *B. Fischer-Wasels* möchte den Ausdruck „akute Arteriosklerose“ vermieden wissen und schlägt „akute Arterionekrose“ vor. Siehe dazu auch die Untersuchungen von *Varela, Collazo, Moreau* und *Rubino*, die den Vorgang ebenfalls als akut arteriosklerotischen auffassen. Es wäre hier ferner noch die von *Beitzke* wieder für die menschliche Arteriosklerose vertretene Auffassung zu erwähnen, daß die erste Veränderung bei ihr in umschriebenen *Mediaschäden* besteht, denen die Intimaverdickung nachfolgt. Besonders sind seine Untersuchungen bei jugendlicher Arteriosklerose hervorzuheben, bei denen infektiös-toxische Gefäßwandschädigungen ursächlich eine Rolle zu spielen scheinen. Über Veränderungen der Lungengefäße bei Grippepneumonie erschien in letzter Zeit eine Arbeit von *Corten*, die an die Beobachtungen von *Oberndorfer* anknüpft. Bemerkenswert sind auch die Beobachtungen von *Billig* über eigenartige nekrotisierende Veränderungen an den *Malphigischen* Körperchen der Niere unter Vigantolwirkung.

Daß auch mechanische Umstände bei der menschlichen Arteriosklerose eine Rolle spielen, ist schon durch die Lokalisationsgesetze dabei bewiesen. Sollte ich daher meine Auffassung von der Entstehung der Arteriosklerose bestimmt formulieren, so gelange ich zu folgenden Schlüssen:

*Kausaler Faktor ist einzig und allein die toxisch degenerative Wandschädigung der Arterien. Mechanische Einflüsse sind lediglich Hilfsumstände für die Lokalisation, Hypercholesterinämie ein Hilfsfaktor für den Grad der sekundären Cholesterinablagerung am Orte der Schädigung.*

### 5. Kritik der Versuche Langes.

Wurden bisher die Folgen der chronischen Hyperadrenalinämie für das Gefäßsystem besprochen, wäre zuletzt noch die Frage der Wirkungsweise des Adrenalins, die mit seinem Angriffspunkt innig zusammenhängt, ausführlich zu erörtern. Mit der von mir geäußerten Annahme einer toxischen Schädigung der Gefäßwand durch das Adrenalin habe ich eine Theorie über die Entstehungsursache der Arteriosklerose entwickelt, die auf Analogieschlüssen aufgebaut, im wesentlichen beinhaltet, daß als ursächlicher Faktor nur toxisch degenerative Gefäßwandschädigungen in Betracht kommen.

In einer groß angelegten Experimentalarbeit hat nun *Lange* die Wirkungsweise des Adrenalins eingehend zu analysieren versucht und ist zu dem Schlusse gelangt, daß es sich bei den Medianekrosen im Kaninchenversuche nicht um eine direkte Schädigung der glatten Muskulatur handeln könne, sondern daß das Adrenalin lediglich durch Reizung des Sympathicus auf die Gefäßwand einwirke. Ganz im Sinne der *Rickerschen* Lehre wird ausgeführt, daß stärkere Reize zu einer Lähmung der Gefäßnerven führen. Nur wenn dieses der Fall ist, also im Stadium der Erweiterung, treten Nekrosen in der Media auf, die offenbar bedingt sind durch Verlangsamung oder Aufhebung der Blutströmung in den Vasa nutritia, die in Ödem und Blutungen in der Adventitia zum Ausdruck kommt.

Hier liegen aber einige Fehlschlüsse von grundsätzlicher Bedeutung vor. (Auch *Erdheim* zieht *Langes* Annahmen in Zweifel.) Schon jetzt werden weitere Schlußfolgerungen auf die Annahmen *Langes* aufgebaut und diese bereits als Tatsachen gewertet. Es sei nur auf die Arbeit von *Dänisch* hingewiesen, die zum Teil auf den Untersuchungen *Langes* fußt.

Im wesentlichen sind es 2 Annahmen, die zur Erörterung stehen. Wirkt das Adrenalin, abgesehen von seinen unleugbaren Angriffspunkten, am sympathischen Nervensystem und dessen Endausbreitungen in der Gefäßwand auch unmittelbar giftig auf diese ein, oder sind alle Wirkungen, wie wir sie bei der Adrenalinsklerose im Tierversuche sehen, im Sinne *Langes* nur Folge der Stromverlangsamung?

Fortgesetzte intravenöse Adrenalinzufuhr hat beim Kaninchen Nekrose der Mediamuscularis und später Verkalkung zur Folge. Nach kleinsten Adrenalinalgaben beschrieb *Braun* (eine vielfach vergessene Tatsache!) auch Intimahyperplasie ohne Medianekrose und Aufsplitterung der *Elastica interna*. Die Medianekrosen treten immer in stärkst erweiterten Arterienstrecken auf (erinnert sei hier an die Erweiterung der Gefäßlichtung bei der menschlichen Coronarsklerose [*Kutschera-Aichbergen*]). In entsprechenden Versuchen konnte *Lange* diese Befunde bestätigen.

Gegen die Annahme, daß das Adrenalin toxisch auf die glatte Muskulatur einwirke und dadurch entweder für sich oder in Verbindung mit Druckerhöhung die Medianekrose bewirke, wirft *Lange* die Frage auf,

ob diese Wirkung nicht über dem Wege der gefäßversorgenden Nerven aufträte. Es steht fest, daß das Adrenalin ein auf das sympathische Nervensystem einwirkender Stoff ist. Ist aber die Wirkung nicht gleichfalls nur ein Ausdruck seiner Giftigkeit? Es wäre hier auf die Veränderungen in den sympathischen Ganglien unter der Adrenalinwirkung im Tierversuche hinzuweisen, wie sie von *Danisch* festgestellt wurden. In Versuchen im Sinne der *Rickerschen* Stufenlehre führt *Lange* den Nachweis, daß die Wirkung des Suprarenins der allgemeinen Lehre von der Reizung der Strombahnerven entsprechend von seiner Konzentration abhängig sei, so daß schwächere Reize Erregung, stärkere Reize Lähmung der Konstriktoren verursachen. Ebenso wie ein stärkerer Reiz wirken mehrere in kurzen Abständen angreifende schwächere Reize. In weiteren Versuchen wendet *Lange* den elektrischen Strom an, um zu prüfen, ob dieser („ein Reiz, der unbestritten am Nervensystem angreift“) imstande sei, dieselben Veränderungen an den Arterien zu erzeugen, die wir vom Suprarenin her kennen. Tatsächlich konnten nach direkter Reizung der freigelegten Carotis spindelige Auftreibungen der gereizten Gefäßstrecke und histologisch dann entsprechende Veränderungen festgestellt werden. *Lange* folgert daraus:

„Da eine direkt nekrotisierende Wirkung des schwachen elektrischen Stromes selbstverständlich (im Originale nicht gesperrt) nicht in Frage kommt, müssen wir annehmen, daß die Medianekrose durch Elektrisierung ebenso wie die Adrenalin-sklerose in der später zu erörternden Weise in Abhängigkeit von der sympathischen Gefäßinnervation zustande kommt.“

*Lange* nimmt also eine wohl erst zu beweisende Annahme (der nicht nekrotisierenden Wirkung schwacher elektrischer Ströme auf operativ freigelegte, dadurch allein schon geschädigte Gefäßabschnitte) als bereits bewiesen an. Dieser Schluß wird aber durch die vergeblichen Versuche *Langes*, mit anderen physikalisch und chemisch lokal applizierten Reizen gleiches zu erzielen, nicht zwingender. Trotzdem nimmt es *Lange* weiterhin als schon bewiesen an, daß das Adrenalin in nicht spezifischer Weise allein durch sein Angreifen am Nervensystem wirke.

In ausgedehnten Versuchsreihen konnte *Lange* feststellen, daß bei der histologischen Untersuchung nur im Bereiche der durch örtliche Adrenalineinwirkung erweiterten Gefäßstrecken Medianekrose eingetreten ist, und folgert daraus, daß die Erweiterung Ursache der Nekrose wäre.

„Da bei den Versuchen die Kontraktion der Carotis (Erregung der Constrictoren) nur kurze Zeit, die zu einer Entstehung einer Nekrose nicht ausreicht (1–2 Stunden) bestanden hatte, während die später auftretende Erweiterung (Lähmung der Constrictoren) bis zum Tode (also bis zu mehreren Wochen) bestehen blieb, und da wir immer in diesen erweiterten Bezirken Medianekrosen fanden, ist es erwiesen, daß bei lokaler Applikation die Medianekrose in stark erweitertem Arterienbezirk auftritt.“

*Lange* übersieht hier die Möglichkeit, ja sogar die Wahrscheinlichkeit des umgekehrten Schlusses, den ich wie folgt fassen möchte: Es ist durch Versuche *Langes* bewiesen, daß unbeeinflussbare streckenweise erfolgende



Erweiterung der Arterie bei örtlicher Adrenalinanwendung *dann* eintritt, wenn es zu einer Nekrose der Media gekommen ist. *Lange* verwechselt, wie ich annehmen muß, Ursache mit Wirkung. Dadurch aber werden alle übrigen Schlußfolgerungen *Langes* haltlos. Seine Ansicht, daß durch die Lähmung der Muscularis und Erweiterung der Gefäßlichtung die Muskelfasern aneinandergedrängt und dadurch (?) in Verbindung mit dem hohen arteriellen Drucke die Ernährung der Media aus den beiden Quellen (nämlich von der Lichtung her und durch die Vasa nutritia) stark beeinträchtigt oder aufgehoben werde, ist die weitere Folge dieser irrigen Voraussetzung. Die von *Lange* festgestellte Tatsache, daß die mechanische Entfernung der Adventitia und der darin eingebetteten Gefäßnerven zu stärkster Erweiterung (Lähmung der Media-muscularis) führe, histologisch danach aber nur eine Intimahyperplasie und keine Medianekrose festgestellt werden könne, ist wohl ein Beweis dafür, daß vollständige Lähmung eines Gefäßabschnittes samt Entfernung der Vasa nutritia nicht die Ernährung der Gefäßwand beeinträchtigt, diese also trotz Aneinanderdrängung der Muskelfasern allein vom Lumen her ernährt werden kann. Diese von ihm selbst festgestellten Tatsachen führen gleichzeitig seine eigene Annahme ad absurdum, daß Lähmung eines Gefäßabschnittes Ursache der Medianekrose bei der Adrenalinapplikation sein könne.

*Lange* bemüht sich ferner, zu beweisen, daß über nekrotischer Media die Intima *nicht* wächst. Die vorkommenden Ausnahmen erklärt er derart, daß das Adrenalin zuerst vorübergehende Erweiterung und Hyperplasie der Intima und erst bei später eintretender dauernder Lähmung und Stase in der Adventitia die Nekrose in der Media hinzugetreten sei. Doch lehrt die Erfahrung in der menschlichen Pathologie beispielsweise bei der Periarteriitis nodosa und bei der Mesoarteritis syphilitica, daß gerade über nekrotischer Media Intimahyperplasie *regelmäßige* Folge ist. Daß die Nekrose der Media das Intimawachstum hindere, wie dies *Lange* apodiktisch behauptet, wird durch seine eigenen Ausführungen in einem früheren Abschnitt der gleichen Arbeit von ihm selbst widerlegt, wo er von Gefäßveränderungen in tuberkulösen Kavernen spricht und wörtlich angeführt folgendes ausführt:

„Die Intima über solchen nekrotischen (!) Wandbezirken geht hierbei nicht zugrunde, sondern wuchert sogar oft recht beträchtlich“ und weiter „die Intima über diesem breiten nekrotischen Band der Media war entweder vollständig intakt oder stark gewuchert und zwar dort, wo die Medianekrose die ganze Arterie umgriff, auch in ganzer Circumferenz“ (!!). Die Intimawucherung folgt eben der Mediaschädigung stets *nach*, geht ihr aber nicht voraus.

Unbestritten bleibt das Verdienst *Langes* durch sinnreiche Versuchsanordnung den Nachweis für die Ernährung eines großen Teiles der Gefäßwand vom Lumen her erbracht zu haben, der für das Verständnis

krankhafter Vorgänge am Gefäßsystem von grundlegender Bedeutung ist (der gleiche Nachweis wurde auch von *Petroff* geführt). Nicht bewiesen aber hat *Lange* die elektive Wirkung des Adrenalins auf das sympathische Endgeflecht und seine Behauptung, daß nur durch dessen Reizung und Lähmung ein Stromstillstand und Aufhebung der Ernährung in der Media eintritt, wodurch die Veränderungen in der Gefäßwand entstehen. Nach wie vor bleibt die frühere Annahme einer unmittelbaren Giftwirkung des Adrenalins auf die Gefäßwand unerschüttert, die auch mit sämtlichen Tatsachen, die wir von anderen giftig wirkenden Stoffen her kennen, am ehesten vereinbar ist.

Wie bereits früher ausgeführt, weist alles darauf hin, daß das Adrenalin überall dort, wo es angreift, schwere Giftwirkungen entfaltet, wenn es in größeren Mengen einwirkt, am Herzmuskel, wie dies *Pisani* und *Stewart* nachgewiesen haben, an der Gefäßmuskulatur im Tierversuche und beim Menschen und endlich auch in den sympathischen Ganglien (*Danisch*). Die Annahmen *Langes*, im wesentlichen auf die *Rickersche* Relationspathologie aufgebaut, fußen auf unrichtigen Voraussetzungen. Jedenfalls hat *Lange* durch nichts bewiesen, daß die Gefäßveränderungen durch Adrenalin andere Ursachen haben als die seiner Gifteigenschaft. Die weiterhin von *Lange* aus den gleichen irrigen Voraussetzungen entwickelte Lehre von der Entstehung der Arteriosklerose bedarf somit keiner besonderen Widerlegung.

#### 6. Zusammenfassung.

Aus Vorstehendem geht hervor, daß sich alle Einzelheiten gut in die experimentell gewonnenen Erkenntnisse der Adrenalinwirkung einfügen. Ganz besonders auffällig ist die Ähnlichkeit der klinischen Krankheitszeichen beim Menschen mit jenen, die wir gewohnt sind, als unvermeidliche Begleiterscheinungen und Folge der Nephritis aufzufassen. Es ist wahrscheinlich, daß ein Großteil der nephritischen Symptome auf dem Umwege über die Nebenniere zustande kommt. Nicht die Niere allein wird durch die bakteriellen Gifte geschädigt, Erfolgsorgan ist neben ihr und dem Gefäßsystem überhaupt auch die Nebenniere, deren Mark auf toxische Reizung mit Mehrbildung von Adrenalin und Ausschwemmung reagiert. Wie *Pal* dies bei der essentiellen Hypertonie betont hat, wird auch bei der Nephritis der ursprünglich funktionelle Hochdruck durch die Gefäßveränderung (unter dem kombinierten Einfluß von Adrenalin und bakteriellem Toxin) fixiert und zum Dauerzustand.

Kommt es bei adrenalinbildenden Geschwülsten plötzlich (unter dem Einfluß von Gelegenheitsursachen) zu einer massigen Adrenalinausschwemmung, so kann der Tod mehr oder minder plötzlich unter den Anzeichen einer akuten Vergiftung erfolgen. Die Kenntnis dieser Tatsache ist wichtig, da bei solchen Fällen immer wieder der Verdacht einer Arzneimittelvergiftung (wegen der Ähnlichkeit mit der Atropinvergiftung) auftaucht, der Befund eines chromaffinen Markgewächses diesen Verdacht

entkräftet und die Suche nach einem vermuteten Gift überflüssig macht. Nicht ganz selten stoßen wir in der Vorgeschichte solcher Fälle auf Krankheitszeichen, die nachträglich als Ausdruck bereits früher stattgehabter Adrenalin ausschüttungen gewertet werden müssen. Es sind dann auch Veränderungen zu finden, wie Herzhypertrophie, als Folge der direkten Adrenalinwirkung auf den Herzmuskel und das Gefäßsystem.

Besondere Bedeutung gewinnen aber die erhobenen Befunde für die Entstehung der Arteriosklerose überhaupt. Entgegen der geltenden Ansicht, daß die Adrenalin sklerose im Tierversuche nichts mit der menschlichen Arteriosklerose gemein habe, beweisen die morphologischen Befunde am Gefäßsystem der einschlägigen Fälle, besonders derer im ganz jugendlichen Alter, daß sich die Adrenalin sklerose beim Menschen von den geläufigen Erscheinungsformen der Arteriosklerose im weiteren Sinne in nichts unterscheidet und ohne weiteres dieser gleichgestellt werden kann. In die bereits früher von mir vertretene Auffassung über die Entstehungsursache der Arteriosklerose fügen sich die vorliegenden Beobachtungen gut ein, ergänzen sie und lassen als neues (hormonales, endogen entstandenes) Toxin wohl abgegrenzter Art das Adrenalin erscheinen. Wie bei anderen zur Arteriosklerose führenden Giften sind die krankhaften Veränderungen am arteriellen Gefäßsystem, abgesehen von der Art, abhängig von der Wandstärke der betroffenen Arterien und von der individuellen Veranlagung, für die ein morphologischer Ausdruck noch nicht gefunden wurde. Dies ist auch einer der hauptsächlichsten Gründe dafür, warum ein Teil der sicher adrenalinhaltigen und erzeugenden Gewächse ohne klinische und morphologische Wirkung geblieben ist. Wie aus dem Adrenalin gehalte der Nebenniere sicher auf eine ständige Absonderung (wenn auch in chemisch derzeit nicht bestimmbarer Mengen) geschlossen werden muß, ist der gleiche Schluß für die adrenalinhaltigen Gewächse berechtigt. Ob viel, wenig oder kein Adrenalin abgesondert wird, läßt sich aus der Morphologie weder beim normalen Mark noch bei den Gewächsen derzeit bestimmen. Zu wünschen wäre eine exakte mikrochemische Methode, um jeweilig den Adrenalin Spiegel des strömenden Blutes feststellen zu können. Solange diese fehlt, muß weiter Material gesammelt werden, um die Krankheitszeichen der Hyperadrenalinämie zu analysieren und sicher adrenalinbedingte klinische Anzeichen und morphologische Organveränderungen als solche erkennen zu können. Nur so kann es gelingen, den Kreis der unbekannten Ursachen der sog. genuinen Hypertonie immer mehr einzuengen. Bereits jetzt kann festgestellt werden, daß Hyperadrenalinämie allein das Krankheitsbild der permanenten Hypertonie erzeugen kann.

Als sicher festgestellte Ursachen der Arteriosklerose kennen wir ferner nunmehr als hormonales Toxin das Adrenalin, als exogenes chemisches Gift das Nicotin. Da letzteres im Tierversuch die gleichen Veränderungen hervorruft wie das Adrenalin, so können auch in Analogie mit diesem die gleichen Wirkungen beim Menschen erwartet werden, bei provinziell verschiedenen Angriffspunkten (Endarteriitis obliterans der

Extremitätenarterien). Wir haben in einer früheren Arbeit die Wirkungen bakterieller Toxine bei Infektionskrankheiten und Grippe kennengelernt, die von geringen Schäden bis zu den schwersten (Periarteriitis nodosa) alle Übergänge verursachen können. Als Beispiel einer gefäßprovinziell besonders am Nierenglomerulus angreifenden bakteriellen Toxinwirkung wäre dazu noch die Nephritis anzuführen. Als Urbild einer durch im intermediären Stoffwechsel endogen entstehenden Giftwirkung möchte ich die tierexperimentellen Ergebnisse durch Cholesterinfütterung bezeichnen. In Übereinstimmung mit den dabei erzielten atheromatösen Veränderungen ist es mir wahrscheinlich, daß auch andere Stoffwechselgifte noch unbekannter Art, Ursache von arteriosklerotischen Veränderungen werden können. Damit ist der Ursachenkreis geschlossen und alle Gruppen der toxischen Schädlichkeiten, die ich in einem Schema angeführt habe, durch Tatsachen belegt, die teils in der menschlichen Pathologie, teils im Tierversuch sichergestellt wurden. Unbedingt zu verwerfen ist dabei aber die in neuester Zeit versuchte Trennung der einzelnen Arterioskleroseformen in „Arteriolo-sklerose“, „eigentliche Arteriosklerose“ und Media-verkalkung der Extremitätenarterien“ als *artverschiedene* Veränderungen, die miteinander nichts gemein haben. Sie sind vielmehr nur Verlaufsformen des *artgleichen* Vorganges, unterschieden nach dem Sitze der Erkrankung. Als primäre Ursache der Arteriosklerose in all ihren morphologischen Ausdrucksformen und Spielarten (akuter bis chronischer Verlaufsform) ist stets eine durch Gifte bedingte Schädigung der Gefäßwand anzusehen. Daß derartige Schädlichkeiten auch Orte besonderer mechanischer Beanspruchung bevorzugen oder diese jene verstärken, berechtigt nicht zu dem Schlusse, darin einen wesentlichen Punkt der Arterioskleroseentstehung zu erblicken.

Wenn wir bedenken, wie vielfältig die angeführten Giftschädigungen im menschlichen Organismus aufs Gefäßsystem einwirken können, wird uns die Tatsache verständlich, daß die Arteriosklerose nicht nur eine der häufigsten Krankheiten ist, die dem Leben ein Ziel setzt, sondern auch so regelmäßig gefunden wird, daß die Annahme entstehen konnte, es handle sich dabei nur um einen physiologischen Vorgang, um eine Altersabnutzung der Gefäßwand.

## B. Überfunktion der Nebennierenrinde (Klinik und Histopathologie überfunktionierender Rindengewächse).

Während wir das natürliche Sekret des Nebennierenmarkes und seine Wirkungen kennen, wissen wir von der Nebennierenrinde nur soviel, daß sie ein lebenswichtiger Bestandteil des Organismus ist, mit dessen vollständiger Zerstörung ausnahmslos der Tod eintritt. Wie wir uns aber ihre lebensnotwendige Funktion vorzustellen haben, darüber bestehen nur Vermutungen. So müßte es eigentlich müßig erscheinen, die Frage einer Überfunktion der Rinde aufzuwerfen, die ja nur in der Mehrerzeugung eines wirksamen Sekretes bestehen kann, wenn wir nicht einmal wissen,

ob sie überhaupt ein Hormon bildet. Aber wie vielfach bei den Organen mit innerer Sekretion geben uns auch hier krankhafte Veränderungen über die Organfunktion einigen Aufschluß. Entweder können Tumoren oder Hyperplasien gestaltliche Wirkungen ausüben, oder es ruft Zerstörung der Rinde bestimmte Krankheitserscheinungen hervor, die auf einen Funktionsausfall schließen lassen. Die große Zahl von klinisch eindeutigen Beobachtungen von Virilismus mit dem autoptischen Befunde eines Rindentumors deuten auf einen inneren Zusammenhang. Besonders auffällig ist dabei das elektive Verhältnis zum weiblichen Geschlechte. Komplizierend greifen in das Krankheitsbild Symptome ein, deren Analyse auf das Nebennierenmark hinweist.

Bei einem verhältnismäßig kleinen Teil von Gewächsen der Nebennierenrinde, im Verhältnis zu der autoptischen Häufigkeit, kommt es bei Erwachsenen zu einem Symptomenkomplex, der teils zum Hirsutismus gerechnet wird, teils in einer Umwandlung der sekundären Geschlechtsmerkmale (Virilismus) besteht. Während an dem ursächlichen Zusammenhang nicht gezweifelt wird, ist es noch ganz unentschieden, wie wir uns diesen Einfluß der Rindengeschwülste vorzustellen haben. Die ausführlichen Bearbeitungen, die dieses Thema von *Falta, Halban, Mathias, Ehrmann* und *Dinkin, Jaffé* und *Tannenbergs, Dietrich* und *Siegmund, E. Schwarz* in letzter Zeit erfahren hat, unterrichten erschöpfend über die aufgestellten Annahmen und das gesamte einschlägige Schrifttum.

Daß auch bösartige Gewächse (Carcinome) innersekretorische Funktionen ausüben können, zeigt nachfolgender Fall, der klinisch von *Zucker* bereits kurz veröffentlicht wurde. Er soll hier als Beispiel eines überfunktionierenden Rindengewächses zur Ergänzung solcher des Markes angeführt werden. Der Krebs der Nebennierenrinde ist bei Erwachsenen außerordentlich selten. Abgesehen von dieser Seltenheit ist seine Morphologie im Verhältnis zu den hypernephroiden Gewächsen der Niere bemerkenswert, deren Beziehungen zur Nebennierenrinde ein vielumstrittenes Kapitel in der menschlichen Pathologie darstellt.

### 1. Kasuistik (Nebennierenrindenkrebs und Virilismus).

*Fall 7.* 35jährige Frau mit bis zu ihrem 30. Lebensjahr normaler weiblicher Entwicklung. Von da an Auftreten dichter Behaarung am ganzen Körper, Tieferwerden der Stimme und schärferes Hervortreten der Gesichtszüge. Vor  $1\frac{1}{2}$  Jahren Aufhören der Menstruation. Keine Änderung der psychischen Sexualsphäre. Wegen kurzdauernder fieberhafter Erkrankungen mehrere Male im Spital. Gelegentlich eines dieser Aufenthalte Feststellung eines vorübergehenden polyzytämischen Blutbildes mit über 10 Millionen roten Blutzellen. Auf Knochenmark- und Milzbestrahlung normaler Blutbefund. Im Frühjahr und Sommer 1928 hochgradige Schwäche und Knöchelödeme ohne Fieber. Am 4. Oktober 1928 plötzlich schwere Atemnot mit Erstickungsgefühl, worauf Einlieferung ins Krankenhaus (III. med. Abteilung des Kaiser Franz Josef-Spitals [Vorst.: Prof. Dr. *Czyhlarz*]).

Aus dem Aufnahmebefund nur die wichtigsten Einzelheiten: Lockere schwarze Terminalbehaarung der Oberlippe und des Kinns, dichte Behaarung der Brust- und Bauchhaut, der Ober- und Unterschenkel. Brustdrüsen klein, fettarm und derb.

Geschlechtsteile stark nach männlichem Typus behaart. Clitoris etwa  $1\frac{1}{2}$  cm lang (Abb. 7 und 8).

In der linken Bauchseite eine große glatte Geschwulst. Blutbefund o. B. Blutdruck 145/95 mm Hg, Blutzucker 90 mg<sup>0</sup>/<sub>100</sub>. Nach Dextrosebelastung keine Glykosurie.

Am 13. 11. 28 Exstirpation des klinisch vermuteten linksseitigen Nebennierengewächses. 10 Stunden nach der Operation Tod unter den Erscheinungen der Herzinsuffizienz.



Abb. 7. Fall 7. Aufnahme an der Leiche. Gesicht von ausgesprochen männlichem Typus. Starke Behaarung und reichlich Lentigines.

*Anatomischer Befund* (Sekt.-Prot. Nr. 893/28) 14. 11. von mir festgestellt: Bronchopneumonie mit konfluierenden Herden im linken Unterlappen, diffuse eitrige Bronchitis. Akutes Lungenödem. Hochgradige Hypertrophie der linken Herzkammer, mäßige Erweiterung aller Herzhöhlen. Rechtsseitige Pyonephrose mit beträchtlicher Eiteransammlung im Nierenbecken durch Knickung des spitzwinkelig implantierten Ureters an seinem Abgange. Ascendierende eitrige Pyelonephritis rechts mit bis an die Rinde vordringenden Abscessen. Chronische Pyelitis auch der anderen Seite. Geringe Cystitis. Subakute Milzschwellung mit beträchtlicher Vergrößerung des Organs, septischer Erweichung der Milzpulpa und Runzelung der Kapsel. Chronische Cholecystitis und Lithiasis. Die wandverdickte Gallenblase erfüllt von facettierten gemischten Steinen.

*Rechte Nebenniere* hochgradig rindenatrophisch mit annähernd normal breiter Markzone. Die kaum angedeutete Rinde anscheinend lipoidfrei.

Altersrückbildung der Eierstöcke mit Gyrierung der Oberfläche. Schmächtiger Fettkörper an Stelle des Thymus. Akutes Hirnödem.

Hühnereigroße Gewächsmetastase im linken Lungenunterlappen, eine etwas kleinere im linken Oberlappen. Das Blastomgewebe hier markig weich, am Durchschnitt graurötlich.

Ausgesprochen männlicher Habitus mit starker Behaarung der Oberlippe, des Kinnes, der Extremitäten und des Stammes. Schambehaarung von männlichem Typus. Drüsengewebe in den kleinen Brustdrüsen nur angedeutet. Beträchtliche Vergrößerung der Clitoris. Schilddrüse, Hypophyse, Zirbel, Pankreas o. B.



Abb. 8. Gleicher Fall. Vulva mit bedeutender Vergrößerung der Clitoris. Starke Behaarung am Gesäß und an den Oberschenkeln.

*Das operativ entfernte Gewächs der linken Nebenniere* 2200 g schwer, flach eiförmig  $27 \times 17 \times 8$  cm, von einer derben zottigen Bindegewebskapsel umschlossen, Oberfläche grob gehöckert. In der Kapsel reichlich erweiterte und stark geschlängelte Venen. Am Durchschnitt ein sehr buntes Bild. Die Hauptmasse des Gewächses besteht aus einer hyalinen, zäh gallertigen und transparenten Substanz, in die trockene, lehmgelbe Bezirke eingesprengt sind. Im hyalinen Gewebe auch einzelne unregelmäßige zystische Hohlräume. Nur in den Randteilen noch stellenweise graurötliches, aus einzelnen Knoten bestehendes Geschwulstparenchym erkennbar. Die Mitte einzelner dieser Knoten lehmgelb (nekrotisch) und von Blutungsherden durchsetzt.

#### Histologische Befunde.

*Technik.* Stücke aus den Randteilen des Gewächses sowie die durch die Obduktion gewonnenen Organteile teils in 10%igem Formalin, teils in der Zenkerschen Flüssigkeit und Zenkerformol nach *Helly* fixiert. Paraffineinbettung und Gefrierschnitte. Färbungen: Hämatoxylin-Eosin, Eisenhämatoxylin nach *Heidenhain*, Elastica

nach *Weigert*, Bindegewebe nach *van Gieson* und *Mallory*, Silberimprägnation nach *Bielschowsky-Maresch* und *del Rio Hortega*, Eisenfärbung nach *Turnbull-Hueck*, feuchte Giemsa-Färbung, Lipoiden mit Sudan III nach *Ciaccio* und *Smith-Dietrich*, Glykogen nach *Best*.

**Nebennierengeschwulst.** Das Blastomgewebe von einer derbfaserigen bindegewebigen Kapsel umschlossen, in der zahlreiche erweiterte Blutgefäße verlaufen. An einzelnen Stellen dringen Geschwulstzellen zum Teil in Einzelgruppen, zum Teil in kleinen soliden Zellsäulen in die Kapsel ein, ohne sie aber zu überschreiten. Das Blastom selbst aus unregelmäßigen kleineren und größeren Zellhaufen aufgebaut, die nach Art epithelialer Formationen solide Verbände bilden. Zwischen diesen Zellhaufen

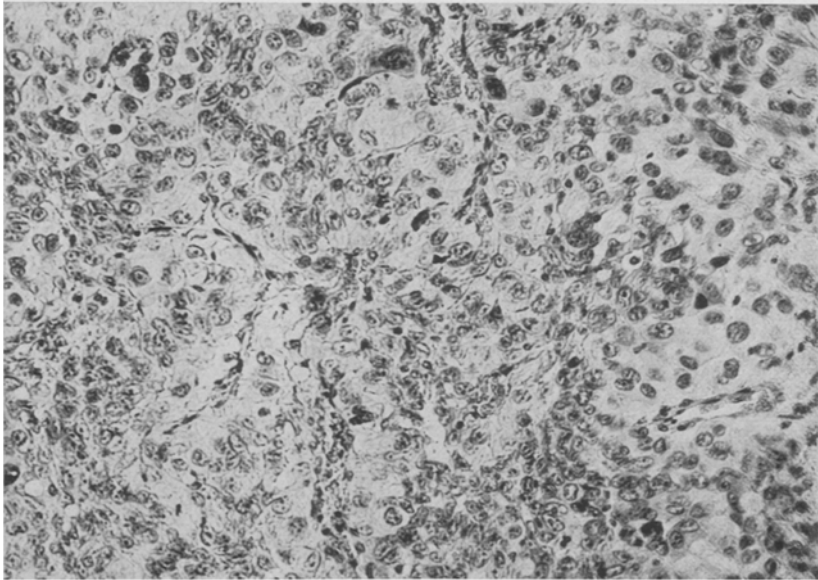


Abb. 9. Mikroskopisches Bild des Nebennierenrindenkrebses. Vergr. 220fach.

in der kapselnahen Peripherie reichlich bindegewebiges, dünnwandiges, Gefäße enthaltendes, größtenteils schleimiges Gerüst. In ihm noch ganz kleine Zellverbände eingelagert, die zum Teil kleine Zellsäulen bilden und sich in Einzelelemente auflösen. Der größte Anteil des Blastomes (die ganzen mittleren Teile) nekrotisch in Form homogener zusammengesinterter eosinroter, stellenweise auch verflüssigter Massen. Mehr dem Rande zu Zonen mit hämatoxylinblauen Kerntrümmern und auch solche Bezirke, wo Zellumrisse ohne Kernfärbung den Untergang von Geschwulstzellkomplexen anzeigen.

In den gut erhaltenen Geschwulstanteilen (bei Zenker- oder Hellyfixation) liegen die Zellen, wie bereits erwähnt, in einem epithelialen Gefüge dicht aneinander. Zellgrenzen nur an wenigen Stellen deutlich ausgebildet. Meist scheinen die Zellkerne in einem syncytialen Protoplasma zu liegen. Vielerorts die Geschwulstzellen peritheliomähnlich um ein dünnwandiges Blutgefäß mit weitem Lumen angeordnet (Abb. 9).

Soweit Zellgrenzen deutlich ausgeprägt, liegt der bald rundliche, bald mehr ovale Kern meist exzentrisch in einem großen, unregelmäßig gestalteten, häufig vieleckigen Zelleib. Im Kerne mit lockerem Chromatin 1–3 Kernkörperchen. Öfter mehrere (bis zu 5) Kerne in einem Zelleib. Die feinere Untersuchung der



Blastomzellen (starke Trockenlinsen oder Ölimmersion, feuchte Giemsa-Färbung nach Zenkerfixation) deckte noch einige bemerkenswerte Einzelheiten auf. So finden sich im Zellkerne an vielen Zellen kugelförmige, anscheinend homogene Gebilde *neben* den Nucleolen von beträchtlicher Größe (bis zu 4—5 Mikren im Durchmesser), die sich bei Hämatoxylin-Eosinfärbung in der Kernfarbe, bei Giemsa-Färbung im Gegensatz zu den tiefdunkelblauen Nucleolen in einem mehr rötlichen Farbton darstellen, ein weniger gefärbtes Zentrum und eine deutlich ausgeprägte Membran besitzen bzw. sich an den Rändern dunkler färben. Bei Methylgrünfärbung nach *Pappenheim* färben sich diese „Kernkugeln“ manchmal leuchtend rot (die

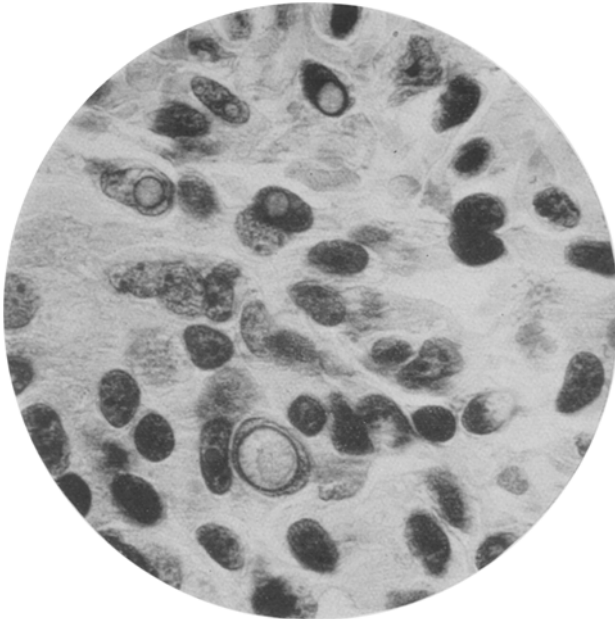


Abb. 10. „Kernkugeln“ verschiedener Größe in zahlreichen Krebszellen. Der Nucleolus daneben überall deutlich sichtbar. Hämatoxylin-Eosinfärbung. Homogene Immersion. Vergr. 1000fach.

für diese Färbung vorgeschriebene Alkoholfixation fehlte allerdings). Diese Gebilde erinnern nach Form, Lage und Färbung außerordentlich an die sog. „Kernkugeln“ in den Parenchymzellen der Zirbeldrüse. Sie stellen einen Befund dar, wie er an anderen Organen (wenn man von den pathologischen Kerneinschlüssen bei den sog. Einschlußkrankheiten absieht) bisher noch nicht erhoben werden konnte. Jedenfalls kann es sich dabei nicht etwa um hypertrophische Nucleolen handeln, da die Kernkörperchen wohl erhalten neben diesen Gebilden regelmäßig darstellbar sind (Abb. 10).

Der Leib der Geschwulstzellen, sowohl bei Hämatoxylin-Eosinfärbung als bei der Giemsa-Färbung ist rosa und deutlich zart gekörnt. Nirgends läßt sich eine wabige Auflockerung, die auf die Anwesenheit von Lipoiden schließen ließe, feststellen. Bei feuchter Giemsa-Färbung gelangen oft in schönster Ausprägung „Plastinreaktionen“ in Form blaugefärbter „Kappen“ im roten Protoplasma im Sinne der Befunde von *Lipschütz* zur Darstellung. Sie heben sich ganz prägnant von dem roten Protoplasma ab, umgeben das etwas lichtere iuxtanukleäre Archoplasma, indem sie mit den beiden verjüngten Enden am Kerne inserieren und einen mehr weniger breiten

Bogen bilden. Nach außen bleibt stets zur Zellgrenze noch ein schmaler Protoplasmastrifen frei. Eine Auflösung in „chromophobe Körperchen (Stegosomen)“ nach *Lipschütz* ließ sich nicht nachweisen.

Bei Anstellung der Lipoidfärbungen konnte innerhalb des Zelleibes keine lipoide Stoffe morphologisch dargestellt werden. Nur interstitiell in der Umgebung von Nekrosen und innerhalb von solchen ist Lipoid (sudanfärbbar und nach *Smith-Dietrich* darstellbar) in kleineren und größeren Tropfen nachzuweisen. Ebensovienig lassen sich nennenswerte Mengen von Glykogen mittels der *Bestsches* Methode darstellen. Dies verdient ganz besondere Hervorhebung mit Rücksicht auf die

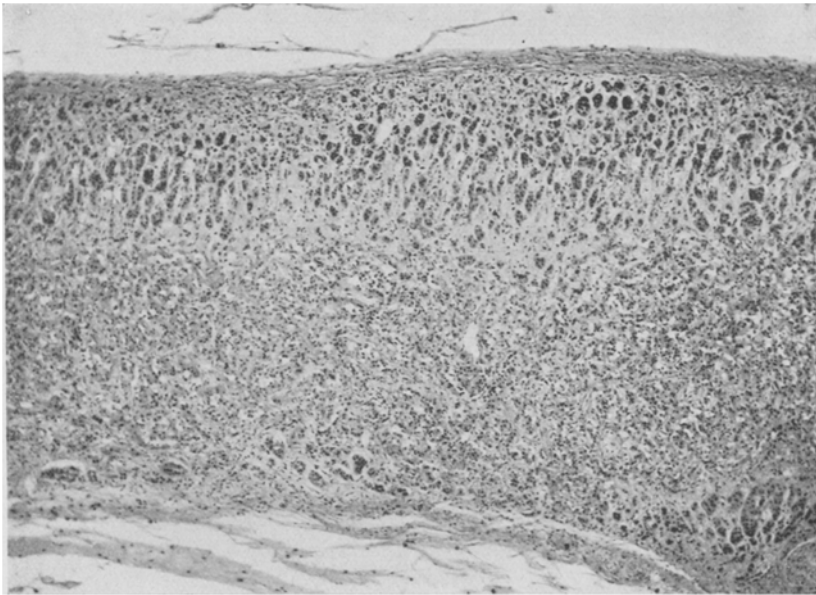


Abb. 11. Hochgradige Atrophie der Rinde und Bindegewebsvermehrung zwischen den Rindenzellbalken. Auf der einen Seite (unten) stößt das Mark direkt an die Kapsel. Die Rinde ist hier restlos geschwunden. Vergr. 90fach.

Befunde bei den sog. „hypernephroiden“ Gewächsen der Niere einer-, und den gutartigen adenomartigen Hyperplasien der Nebennierenrinde andererseits.

Reich ist das Gitterfasergerüst entwickelt, das bei Silberimprägnation zur Darstellung gelangt. Fast jede einzelne Geschwulstzelle wird von einem feinen Maschenwerk umspinnen, um dann um kleinere und größere Geschwulstzellkomplexe zu dickeren Fasern zusammentretend eine alveoläre Umgrenzung zu liefern.

Eisenhaltiges Pigment ist nur an den Stellen vorausgegangener Blutungen abgelagert.

Mitosen sind nur vereinzelt vorhanden, weswegen ich Vermehrung vorwiegend durch direkte Teilung annehme.

*Lungenmetastasen.* Keine wesentliche Abweichung von den beschriebenen Bildern des Ursprungsgewächses. Auch hier solider Aufbau mit reich entwickeltem Zwischenbindegewebe, ganz nach Art eines Carcinoma simplex solidum, Neigung zur regressiven Metamorphose und guter Abgrenzung gegen das umgebende zusammengepreßte Lungengewebe. Infiltrierendes Wachstum nicht nachweisbar. Die Geschwulstzellkomplexe hier mehr säulenartig und fast überall peritheliomartig angeordnet.

*Rechte Nebenniere.* Rinde hochgradig atrophisch, deren spärliche schlanke Zellsäulen offenbar der Zona fasciculata angehören. Zona glomerulosa und reticularis nirgends auch nur andeutungsweise sichtbar. Die Zellen dunkel gefärbt, kleiner, auch die Kerne klein, rund und stellenweise pyknotisch. Im Zelleib kein Lipoid. An der Grenze zwischen Rinde und Mark eine bindegewebig umgewandelte Zone mit reichlichen, strotzend mit Blut gefüllten Capillaren und einzelnen diszierten Rindenzellen, von denen nur ganz wenige dunkelbraunes eisenfreies Pigment führen und vielleicht Überreste der Zona reticularis darstellen. R. Z. H. fehlen. Zwischen den Rindenzellsäulen vermehrtes Bindegewebe (Abb. 11). *Mark* breit, Markzellen gut erhalten mit starker Chrombräunung; o. B. An einer Stelle die Rinde restlos geschwunden, so daß das Markgewebe unmittelbar die bindegewebige Kapsel berührt. In einzelnen Kernen größerer Rindenzellen den „Kernkugeln“ des Gewächses entsprechende Gebilde in geringer Zahl. *Zirbeldrüse.* In den Pinealzellen zahlreiche „Kernkugeln“ und reichlich Pigmentkörnchen im Protoplasma. Viele Psammomkörner. Sonst o. B. *Hypophyse.* Es überwiegen Eosinophile, nur wenig Basophile und Hauptzellen. Im Hinterlappen wenig Pigment.

*Milz.* Fast restloser Schwund des lymphatischen Gewebes, auffallende Vermehrung der Leukocyten in der mäßig blutreichen Pulpa, unter denen eosinophile Zellen überwiegen (myeloide Metaplasie?).

*Eierstock.* Beträchtlicher Schwund der Primordialfollikel (in einem Längsschnitt durch das ganze Organ nur zwei aufgefunden). Keine *Graaf*schen Follikel. Reichlich hyaline Corpora fibrosa.

*Periphere Arterien* (Arteria femoralis, axillaris, lienalis, renalis). Herdförmige Verkalkung der Lamina elastica interna.

*Femurmark.* Überwiegend Zellmark mit wenigen dazwischenliegenden Fettzellen. Fast ausschließliche Leuko- mit Zurücktreten der Erythropoese. Reichlich Megakaryocyten. Auffallend zahlreiche eosinophile Myelocyten.

## 2. Zusammenfassung.

Es liegt demnach ein klinischer Symptomenkomplex vor, wie er als „Interrenalismus“ oder als Hirsutismus im Zusammenhange mit Geschwülsten der Nebenniere bereits vielfach beschrieben wurde. Der Tod trat im Anschluß an die Operation des Nebennierengewächses infolge einer Pyelonephritis ein und stand mit der Geschwulst selbst in keinem unmittelbaren Zusammenhange.

Daß es sich um ein bösartiges Gewächs gehandelt hat, geht aus dem Befunde von Lungenmetastasen ebenso eindeutig hervor, wie aus der Größe des Erstgewächses und dem histologischen Aufbau. Doch liegt wohl nur eine „beschränkte“ Bösartigkeit vor. Die Geschwulstzellen müssen wenigstens in *einer* Richtung als voll funktionierend angesehen werden, da sie eine bestimmte innersekretorische Tätigkeit entwickelt haben.

Ein Teil der klinischen Erscheinungen, so die vorübergehende Polyglobulie, Leukocytose, wie die Herzhypertrophie sind ebenso wie die histologischen Befunde am Gefäßsystem wohl nur der Ausdruck einer gesteigerten Adrenalinbildung unter dem Einfluß des Rindengewächses auf das Mark (*Falta*). Besonders hervorzuheben wäre die Rindenatrophie der gesunden anderen Nebennieren, die wir uns gleichfalls nur als Folge der übermäßigen Leistung der blastomatös entarteten Nebenniere vorstellen können. In einem von *Mathias* beschriebenen Fall wird die Rindenatrophie der gewächsfreien zweiten Nebenniere erwähnt. Sie findet sich

auch in anderen Fällen des Schrifttums. Was die Absonderung von Stoffen anlangt, die einen besonderen Einfluß auf die Geschlechtsteile entfalten, so ist darin *Mathias* durchaus beizupflichten, daß „keineswegs die Geschwulstzellen Eigenschaften zeigen können, welche nicht implizite in den normalen Zellen der Nebennierenrinde vorhanden sind“. In diesem Zusammenhange kann auf die vorher beschriebenen adrenalinbildenden Geschwülste des Nebennierenmarks verwiesen werden, ferner auf die Leberzellkrebs mit Gallebildung und die Carcinome der Schilddrüse mit innersekretorischer Eigenschaft (*v. Eiselsberg*). Warum nicht alle Gewächse der Nebennierenrinde Funktionen ausüben, hängt wohl ausschließlich mit dem Grade der Zelldifferenzierung zusammen, die keineswegs mit einem morphologischen Ausdruck zusammengehen muß. Auch ist wohl zu bedenken, daß der Nebennierenrinde verschiedene uns noch unbekannte Leistungen zugebilligt werden müssen, von denen bei geschwulstmäßigem Wachstum vielleicht nur eine zur Auswirkung gelangt. *Der Lipoidgehalt, sonst ein wichtiger Bestandteil der Nebennierenrindenzelle, scheint mit der Funktion vorliegenden Blastomes in keinem Zusammenhang zu stehen, da die Geschwulstzellen durchwegs lipoidfrei waren.* Jedenfalls ist mit *Mathias* aus der bekannten Funktion der Rindengeschwülste der Nebenniere der Schluß durchaus berechtigt, daß es sich hier „um ein Hervortreten bisher unbekannt gewesener, wachstumsregelnder Einflüsse der Nebenniere handelt, die sie im normalen Leben entfaltet“.

Abweichend von dem vorliegenden Falle hat es sich in den meisten Beobachtungen des Schrifttums, auch in der von *Mathias*, soweit *Erwachsene* betroffen waren, um gutartige Geschwulstbildungen oder geschwulstartige Hyperplasien gehandelt, im Gegensatz zu den Fällen des *Kindesalters*, wo bösartige Gewächse mit Metastasen vorherrschen. *Lisser* beschrieb einen Krebs der Nebennierenrinde (allerdings ohne Metastasen) bei einer 38jährigen Frau, dessen Klinik, Anatomie und Histologie vollständig mit vorliegendem Fall übereinstimmt.

Nur 3 Fälle wurden beim männlichen Geschlecht beobachtet, so der von *zum Busch* beobachtete und von *Parkes-Weber* näher beschriebene Fall, ein 2. Fall von *Parkes-Weber* und der viel angeführte Fall von *Bittorf*. Auch in letzterer Beobachtung lag ein Krebs der Nebennierenrinde vor. Die Beschreibung, die davon *Mathias* liefert, ist nur kurz, so daß über zytologische Analogien ebensowenig ausgesagt werden kann, wie über gewebliche Ähnlichkeit.

Viele klinisch diagnostizierte Fälle, die einer Operation unterzogen worden waren, starben bald darauf. Um so bemerkenswerter sind die eindeutigen Beobachtungen, wo nach Entfernung des Gewächses sich die ganzen Erscheinungen (Virilismus, Hirsutismus) wieder zurückgebildet haben (*Thornton, Bovin, Collet, Holmes, Rolleston, Murray und Simpson*).

Nur wenige Forscher haben den nicht unmittelbar mit den Geschlechtsteilen zusammenhängenden Krankheitserscheinungen besondere Beachtung geschenkt.

*Winkel* beleuchtet besonders eingehend an der Hand eines klinisch genau verfolgten Falles (gutartiges Adenom einer Nebenniere bei einer 36jährigen Frau mit Virilismus, Tod nach der Operation) diese Krankheitszeichen, die aus einer Hypertonie mit Herzhypertrophie, Polyglobulie, Albuminurie und Glykosurie, Neuroretinitis usw. bestanden. Dabei fanden sich die Nebennieren ausgesprochen atrophisch, es bestand auch keine Hyperplasie des chromaffinen Gewebes. *Winkel* möchte die Annahme *Faltas*, daß diese Erscheinungen, wie sie öfters bei „Hypernephromen“ beobachtet wurden, sekundärer Natur und auf eine anfängliche Reizung der Marksubstanz durch die wachsende Geschwulst zurückzuführen seien, deshalb ablehnen, weil in ihrem Fall die Erscheinungen Jahre hindurch bis zur operativen Entfernung vorhanden waren. *Winkel* meint, daß nach dem anatomischen Befunde eher eine Unterleistung der Marksubstanz zu erwarten gewesen wäre, also solche einer *Addisonischen* Krankheit, wie sie mehrfach mit interrenalen Virilismus vereint von *Scabell* beobachtet wurden. Trotzdem ließ die Glykosurie und insbesondere das refraktäre Verhalten gegen Insulin neben der Unabhängigkeit von der Kohlehydratzufuhr keine andere Deutung zu, als daß hier eine Hyperadrenalinämie vorgelegen haben müsse.

*Moltchanoff* und *Dawydowski* berichten über ein bösartiges Gewächs der Nebennierenrinde bei einem 5jährigen Mädchen mit Hirsutismus und Dystrophie adiposogenitalis, wobei der voll entwickelte Symptomenkomplex der Hyperadrenalinämie besonders deutlich in Erscheinung getreten war. Klinisch Hypertonie, Erythramie, Glykosurie und Schlaganfall, autopsisch ältere Hirnblutungen, Herzhypertrophie, Arteriosklerose und eine Hypoplasie (Atrophie?) der einen Nebenniere, während von der anderen ein bösartiges Rindengewächs ausgegangen war.

Wir begegnen also hier wieder dem Umstande, der bereits im ersten Teil vorliegender Arbeit hervorgehoben wurde, daß morphologischer und biologischer Zellausdruck nicht parallel gehen. Ja, wir sehen an dem Beispiele *Winkels* gerade das Umgekehrte.

Einen ganz besonders bemerkenswerten Fall von Überfunktion der Nebenniere ohne anatomisches Substrat teilte *J. Bauer* mit: 36jährige Frau mit Interrenalismus-entstehung im Laufe von  $1\frac{1}{2}$  Jahren, vergesellschaftet mit Krankheitszeichen der Hyperadrenalinämie. Hypertrichosis am ganzen Körper, Ausfall der Kopfhaare, Ausbleiben der Menses, Fettansatz von männlichem Typus, Fettarmut der Brüste, trockene Haut mit Aknepusteln, Kopfschmerzen und starkes Schwitzen, starke Rötung des Gesichts, gleichzeitig Fingerzittern, ständig hoher Blutdruck von 175–185 mm Hg, Polyglobulie mit Leukocytose, Eiweißausscheidung im Harne. Auf Dextrosebelastung langdauernde Hyperglykämie und alimentäre Glykosurie, später dann dauernde Glykosurie. Es bestanden somit ausgesprochene Zeichen der Überfunktion von Rinde und Mark. Tod an einem postoperativen Erysipel, nach vergeblichem Versuch, ein vermutetes Nebennierengewächs zu exstirpieren. Bei der Obduktion (Prof. *C. Sternberg*) kein krankhafter Befund an den innersekretorischen Organen. Nebennieren makroskopisch dünn, mit schmaler Rindenzone, auch mikroskopisch ohne Abweichungen. Genauere Angaben über die mikroskopischen Befunde, insbesondere über den Lipoidgehalt der Rinde fehlen allerdings.

Über einen Fall von hochgradiger Hyperplasie beider Nebennierenrinden mit Hyperglykämie und Diabetes hat *Chiari* berichtet.

Es würde den Rahmen vorliegender Arbeit weit überschreiten, wenn auf alle Annahmen hier eingegangen werden sollte, die über den Einfluß der Nebennierenrinde auf die Geschlechtsteile im Schrifttum aufgestellt wurden. Die bereits früher erwähnten zusammenfassenden Darstellungen geben darüber erschöpfenden Aufschluß. Wir können daraus nur entnehmen, daß sich die herrschenden Ansichten vielfach diametral gegenüber

stehen. Der ganze Fragenkomplex ist nur soweit geklärt, daß eine vorsichtige Formulierung lauten muß: Es bestehen bestimmte Beziehungen zwischen Nebennierenrinde und Geschlechtssphäre im Sinne einer gegenseitigen hormonalen Beeinflussung. Die Art dieses Einflusses ist nicht geklärt. Bei manchen Geschwulstbildungen oder geschwulstartigen Vergrößerungen der Nebennierenrinde kommt es zu formbildenden Organwirkungen, die ursächlich durch eine Funktion dieser Bildungen bedingt sind. Überwiegend oder fast ausschließlich ist das weibliche Geschlecht davon betroffen. Morphologische Merkmale für das Funktionieren oder Nichtfunktionieren der Bildungen wurden bisher nicht gefunden. Alle Theorien über die Wirkungsweise der Nebennierenrinde müssen Annahmen bleiben, solange wir nicht wissen, ob und welche Hormone die Nebennierenrinde erzeugt und welche Wirkungen das rein dargestellte Hormon im Tierversuch entfaltet.

Der Befund der Lipoidfreiheit (in morphologischem Sinne) der Geschwulstzellen in vorliegendem Falle scheint mir von wesentlicher Bedeutung, da es damit ausgeschlossen werden kann, daß Träger der hormonalen Funktion eine morphologisch darstellbare Lipoidkomponente ist. Es wäre ja ganz gut denkbar, daß Fortfall einer solchen die Giftigkeit und Wirkungsweise des Adrenalins wesentlich steigert, auch wenn dieses in normaler Menge in die Blutbahn gelangt, ähnlich der Adrenalinwirkung bei chromaffinen Geschwülsten, wo eine Lipoidbeimengung aus der Rinde gleichfalls nicht in Betracht kommt. Ferner muß die Möglichkeit in Erwägung gezogen werden, daß Überfunktion der Nebennierenrinde zu einfacher Atrophie, gleichbedeutend mit Kastration, der Ovarien führt und daraus ein Teil der Symptome abgeleitet werden könnte. So wie *C. Müller* im Tierversuch durch Einspritzung von Rindenextrakten an weiblichen Ratten stets eine Unterentwicklung der inneren Geschlechtsteile und mangelnde Warzenbildung der Milchdrüsen beobachtet hat.

Die eigenartigen, in den Geschwulstzellen, spärlicher, auch in der anderen atrophischen Nebennierenrinde, weiter auch in einem Falle von zytotoxischer Nebennierenschrumpfung in den Rindenregeneraten gefundenen Kernveränderungen (s. S. 312) können folgendermaßen gedeutet werden: 1. könnte ein normaler Kernbestandteil vorliegen, der in der Geschwulstzelle in vergrößerter Form erscheint, 2. eine degenerative Kernveränderung besonderer Art, 3. ein Kerneinschluß nach Art der von *Lipschütz* beschriebenen Karyoikongruppe der Chlamydozoen und 4. „Kernkugeln“ nach Art der Kerneinschlüsse in den Parenchymzellen der Glandula pinealis, die als Ausdruck einer Kernsekretion angesehen werden.

Zu 1. Obwohl ein so auffälliger Befund, wie sie die beschriebene Kernveränderung darstellt, bei der gründlichen morphologischen Erforschung der Nebennieren kaum zu übersehen war, untersuchte ich doch eine größere Reihe von normalen tierischen und menschlichen Nebennieren nach zytologischen Gesichtspunkten. Gerade tierische Nebennieren bieten besonders günstige Bedingungen, da sie unmittelbar nach dem Tode lebenswarm in die Fixierungsflüssigkeit eingelegt werden können. Es wurden so zahlreiche Nebennieren von Mäusen, Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen nach Fixierung in *Zenkerscher* Lösung zwecks Giemsa-Färbung und in Alkohol zur Färbung nach *Unna-Pappenheim* untersucht. Es konnten weder in

tierischen Nebennieren noch an menschlichen Normalfällen jemals die beschriebenen Kernveränderungen nachgewiesen werden.

Zu 2. Eine einfache Kerndegeneration kann deshalb nicht vorliegen, da es sich um gut gebaute Gebilde in jungen Geschwulstzellen handelt, die weder am Plasma noch am Kern die geringste Schädigung zeigten. In Betracht zu ziehen wäre ja nur eine vacuöläre Degeneration (Lipoidreaktionen waren sämtlich negativ). Nun spricht jedoch die Färbbarkeit des Inhaltes der Kernkugeln gegen eine einfache Vacuolenbildung. Eine Kernwandhyperchromatose mit Retraktion des übrigen Kerninhaltes zu einer kugeligen Masse kann von vornherein mit Rücksicht auf das verschiedene morphologische Verhalten, die Basophilie und auf das Erhaltensein von Nucleolus und Chromatinnetz ausgeschlossen werden. Es müßte somit eine ganz besondere Art von vacuolärer Degeneration vorliegen, die bisher in der pathologischen Kernmorphologie ohne Vorbild wäre.

Zu 3. Bezüglich der Möglichkeit von echten „Einschlüssen“ im Sinne von *Lipschütz* verdienen die Befunde von Kerneinschlüssen in den Parenchymorganen des Menschen, wie sie gelegentlich erhoben werden konnten, besondere Beachtung. So hatten *Jessioneek* und *Kiolenemoglu* in den Organen hereditär-syphilitischer Kinder auf eigenartige, in den Kernen gelegene Gebilde hingewiesen, die sie als Protozoen gedeutet haben. Diese Befunde wurden von vielen Autoren bestätigt (u. a. von *Ribbert*, *Goodpasture* und *Talbot*) und bald als Parasiten, bald als Zelldegenerationen angesprochen. Nach ihrem gestaltlichen Ausdruck und färberischen Verhalten können vorliegende Befunde weder als Protozoen noch als Einschlüsse im Sinne eines Virus oder einer Virusreaktion aufgefaßt werden.

Zu 4. Die Deutung der Kernkugeln als Ausdruck einer Kernsekretion müßte zur Voraussetzung haben, daß auch normalerweise eine solche Kernsekretion stattfindet. Dies wurde bei den Nebennierenrindenzellen bisher nicht einmal vermutet. Auch für die *Glandula pinealis* ist sie meines Erachtens mehr als fraglich.

Nach Ausschluß dieser Möglichkeiten möchte ich glauben, daß die beschriebenen Veränderungen nur ein bestimmter Ausdruck für die Jugendlichkeit und Wachstums kraft der Zellen darstellt. Einen gewissen Anhaltspunkt für diese Auffassung gibt vielleicht der von *Kolmer* in seiner gründlichen zytologischen Durcharbeitung des menschlichen und tierischen Nebennieren erwähnte Befund von Kernveränderungen an den in embryonalen Nebennieren festgestellten Monsterzellen, die von diesem Autor auch abgebildet werden und vollkommen mit den erörterten Befunden übereinzustimmen scheinen. *Kolmer* schreibt darüber: „Einzelne der großen Rindenzellen entwickeln sich schon im 3. Lunarmonat zu wahren ‚Monsterzellen‘, bei denen das Protoplasma nicht allein vergrößert ist, sondern entsprechend auch der Kern ganz enorme Dimensionen zeigt (Abb. 74). Der ganze Bau dieser Kerne, die Chromatinbalken, von denen ein kaum entwirrbares Netzwerk feinsten Fäserchen abgeht, die Vermehrung der Nucleolarsubstanz und die *atypische Abschnürung kleiner Kernanteile* (im Org. nicht gesperrt) erinnern auffallend an die Monsterzellen im Trophoblast der Nager und Insektivoren. Vom 5. Monat angefangen dürften diese Gebilde wieder verschwinden, denn es fehlt später jede Spur von ihnen“. *Kolmer* geht auf die Natur dieser Kernbildungen nicht näher ein. Für die oben erwähnte Auffassung spräche auch ihr Nachweis in regenerierenden Rindenzellen bei zytotoxischer Nebennierenschumpfung.

### 3. Über die entstehungsgeschichtliche Beziehung der Nebennierenrinde und ihren Gewächsbildungen zu den hypernephroiden Gewächsen der Niere.

Die bisherigen Ausführungen haben sich vor allem mit den Geschwulstbildungen der Nebenniere beschäftigt, die in Übereinstimmung mit ihrem Mutterboden eine biologisch wirksame Funktion, wenn auch im Übermaß, erfüllten und so formbildende Einflüsse auf andere Organe oder Organ-

systeme zur Folge hatten. Fast zwangsläufig stößt man damit auf die Frage der Entstehung der sog. hypernephroiden Geschwülste der Niere, die seit *Grawitz* von vielen Autoren von akzessorischen Nebennieren in der Nierenrinde abgeleitet werden, auf eine Theorie also, die bis heute immer noch umstritten ist. *Grawitz* lehrte, daß die Geschwülste der Niere von morphologischer Ähnlichkeit mit der Nebennierenrinde sich von den so häufigen in die Nierenrinde versprengten Nebennierenkeimen ableiten lassen, ohne für diese Behauptung mehr als Indizien erbringen zu können, die sich im wesentlichen auf die formgestaltliche Ähnlichkeit im Zellaufbau gründeten. Seit dieser Zeit hat sich die Gewohnheit eingebürgert, fast sämtliche Blastome der Niere als „Hypernephrome“ zu bezeichnen, wenn sie nur einigermaßen bunt auf der Schnittfläche (gelb oder rötlich gefleckt) aussehen und in ihren Einzelteilen aus blasigen hellen, vakuolisierten Zellen bestehen. Diese mißbräuchliche Anwendung eines Namens, der eine noch gar nicht sichergestellte Entstehungsweise beinhaltet, ist so zum medizinischen Sprachgebrauch geworden, daß es fast unmöglich erscheint, ihn daraus wieder zu entfernen. Die Verwirrung wurde um so größer, da auch alle Rindengeschwülste der Nebenniere selbst mit dem gleichen Namen belegt werden, daß es in der Folge oft schwer fällt, aus jeder Arbeit klar zu ersehen, ob der Verfasser mit seiner Bezeichnung „Hypernephrom“ eine Geschwulst meint, die von der Niere oder von der Nebenniere ihren Ausgang genommen hat. Trotz der gut begründeten Einwände, zuerst von *Sudeck* und dann von *Stoerk*, denen sich eine ganze Reihe von Autoren angeschlossen haben, *gegen* die Nebennierengesehe dieser Nierengewächse, ist diese Bezeichnung keineswegs aus dem Schrifttum verschwunden. Daran hat auch der Umstand nichts geändert, als *Lubarsch* für diese Blastome den unpräjudizierlichen Namen „hypernephroide“ Geschwülste vorschlug und auch diese Bezeichnung nur auf solche Gewächse angewendet wissen will, die nicht nur rein grob anatomisch, sondern auch histologisch mit dem Bau der Nebennierenrinde (der *Zona fasciculata*) genau übereinstimmen. Es wird geraume Zeit dauern, bis sich der ausgezeichnete Vorschlag von *Lubarsch* durchsetzt, da nichts schwerer wieder verschwindet als ein Name, der einmal Gemeingut geworden ist, selbst wenn er sich in seinen Grundbedingungen als falsch erwiesen hat.

In dem Problem der genannten Nierengeschwülste wurde Morphologie so innig mit der Abstammung verquickt, daß die Biologie darüber zu kurz gekommen ist. Selbst die so streng nach logischen Gesichtspunkten gegliederte Darstellung von *Lubarsch*, die den ganzen Fragenkomplex mit großer Ausführlichkeit erörtert, konnte sich von Widersprüchen nicht ganz frei halten und hat einzelnen Tatsachen zu wenig Bedeutung beigemessen, die für die Herkunft dieser seltsamen Blastome, wenn schon nicht in positivem, so doch in negativem Sinne hätten Verwertung finden können. *Lubarsch* leitet einen kleineren Teil dieser Geschwülste von der Nebenniere (bzw. ihren Abkömmlingen) ab, einen größeren gemeinsam



von Nieren- und Nebennierengewebe. Trotz dieses vermittelnden Vorschlages, der mit einem Schlage eine große Zahl von Widersprüchen und Schwierigkeiten aus dem Wege räumen würde, kann das Problem noch nicht als gelöst bezeichnet werden.

Sieht man von grob anatomischen Gesichtspunkten ab, die nach *Lubarsch* nie mit Sicherheit den Schluß auf hypernephroiden Bau gestatten (auch sichere Nierenkrebsse können gelb und bunt auf der Schnittfläche aussehen), so ist hauptsächlich der histologische Bau, der immer wieder dazu Veranlassung gegeben hat, aus *Ähnlichkeiten* mit dem Nebennierengewebe Schlüsse auf die *Herkunft* abzuleiten. Darüber wurde die biologische Wertung ganz vergessen, obgleich sie gerade bei der Abstammungsfrage eine Hauptrolle hätte spielen müssen. Mutet es nicht seltsam an, daß noch *keine* hypernephroide Nierengeschwulst ähnliche form- und krankheitsbildende Einflüsse ausgeübt hat, wie die Rindengeschwülste der Nebenniere? Wir werden sehen, daß gerade diese wichtige Frage im Schrifttum fast gar nicht berührt wird. Aber auch in morphologischer Hinsicht bedarf manche Frage noch einer Klärung.

Nach *Lubarsch* sind die Merkmale des hypernephroiden (nicht hypernephrogenen!) Baues folgende: 1. Dicht aneinander liegende, meist in gleicher Richtung verlaufende Zellstränge, die nur durch ein äußerst feines gefäßführendes Bindegewebe oder lediglich durch Haargefäße voneinander getrennt sind. 2. Vieleckige Gestalt der gewöhnlich in 2 oder mehreren Reihen in den einzelnen Strängen oder Säulen aneinanderliegenden Zellen. 3. Reichlicher Fett- oder Lipoidgehalt dieser Zellen. 4. Fehlen von Hohlräumen oder höchstens Auftreten von unregelmäßigen Spalten meist in der Mitte der Neubildung.

Geschwülste der Niere nun, die streng diesen Forderungen entsprechen, müssen auch nach *Lubarsch* als äußerst selten bezeichnet werden, zumindest was metastasierende oder auch nur destruiierend wachsende Gewächse von *rein* hypernephroidem Bau anlangt. *Lubarsch* meint damit, daß nur die ganz kleinen Geschwülste in der Niere von höchstens Walnußgröße den angeführten morphologischen Kriterien gerecht werden. Die weitaus größere Zahl weist den Typus der nach *Lubarsch* als gemischte Form zu bezeichnenden Gewächse auf, wo zugunsten papillär und papillär-zystischer Wucherungsformen die solide Form zum Teil aufgegeben ist, allerdings unter Beibehaltung der eigenartig vakuolisierten Zellform. Gerade auf diesen Punkt — *gleiche Zellform bei verschiedener Wucherungsform* — wird noch zurückzukommen sein.

Die Nebennierenabstammung der rein hypernephroiden Gewächse oder der soliden Anteile der gemischten scheint *Lubarsch* durch folgende Punkte gesichert: a) Übereinstimmung mit dem Bau der Nebennierenfasciculata in allen wesentlichen Teilen; b) grundsätzliche Übereinstimmung im Bau mit den hyperplastischen Gewächsen der Nebennierenrinde; c) grundsätzliche Abweichung vom Bau der sicher nephrogenen Rindenadenome in Form, Anordnung und Zusammenlagerung der Zellen;

d) ihr ganz überwiegendes Vorkommen in den Organen, in denen auch Nebennierenknötchen am häufigsten gefunden werden.

Sehen wir uns diese Punkte kritisch an, so finden wir bei allen ebenso gewichtige Gegengründe, die sich *für die nephrogene* und *gegen die hypernephrogene* Theorie ganz im Sinne *Stoerks* verwerten lassen.

Zu a und b. Bereits *Stoerk* hat darauf hingewiesen, daß die großen hellen Zellen der hypernephroiden Geschwülste ihre Ähnlichkeit mit den Nebennierenrindenzellen nicht einem Fett- oder Lipoidgehalte verdanken, sondern durch ganz eigentümliche hydropische Protoplasma-verquellung bzw. Vakuolisierung entstehen, vielleicht in einer gewissen Beziehung zum Glykogengehalte. Es gibt nach *Stoerk* *Grawitzsche* Geschwülste, die vollständig lipoidfrei sind (die also nach der Bestimmung von *Lubarsch* nicht alle Merkmale des hypernephroiden Baues aufweisen) sonst aber alle Bedingungen erfüllen, die *Grawitz* selbst aufgestellt hat. Außerdem sei das Lipoid der Nebennierenrinde und das der *Grawitzgewächse* nicht gleich, ersteres sei stickstoff- und phosphorfrei, letzteres stickstoff- und phosphorhaltig. *Lubarsch* meint, daß *Stoerk* der Anwesenheit der hellen, großen, glasigen, häufig gänzlich durchsichtigen Epithelzellen eine übertriebene Bedeutung beigemessen hat. Aber gerade diese Eigenschaft der Geschwulstzelle ist ein Hauptcharakteristikum, wonach der Histologe bei Begutachtung von Metastasen seine Diagnose stellt, ob ein „*Grawitztumor*“ vorliegt, der primäre Sitz also in der Niere zu suchen sei, gleichgültig, ob ein solider oder zystisch-papillärer Aufbau zu finden ist. Bezüglich des Lipoidmangel nimmt *Lubarsch* irrtümlich an, daß *Stoerk* diesem gar keine Bedeutung zusprechen wollte. *Stoerk* lehrte aber seinen Schülern immer wieder, daß neben dem Glykogengehalte der morphologische Lipoidgehalt diese Geschwülste besonders auszeichne, weshalb er auch zum gegenteiligen Schlusse kommen mußte als *Lubarsch*. *Stoerk* hat die in seiner Arbeit angekündigten vergleichenden chemischen Untersuchungen nicht zu Ende geführt. Mit der neuzeitlichen Technik der Lipoidanalyse (*Lieb*, *Epstein*) würden sie gewiß wertvolle Aufschlüsse geben. Die chemischen Untersuchungsergebnisse von *Steinke* können nach *Lubarsch* vorläufig nicht zur Stütze der *Grawitzschen* Theorie herangezogen werden.

Besondere Bedeutung kommt aber dem Glykogengehalte zu, der für die hypernephroiden Gewächse ganz charakteristisch ist, den Nebennierenadenomen jedoch stets (bis auf einen Fall *Lubarsch*) fehlt. *Lubarsch*, *Askanazy* und auch *Stoerk* haben besonders darauf hingewiesen.

Trotzdem *Lubarsch* selbst die Tatsache hervorhebt, daß die hypernephroiden Gewächse (und die Myome) durch ihren Glykogengehalt eine Sonderstellung unter allen Gewächsen einnehmen, möchte er diesen Punkt für die Frage nach der Abkunft als bedeutungslos hinstellen. Zur Erklärung meint er, daß die Abkapselung der Nebennierenstrumen bei diesen einen Stoffwechselaustausch verhindere, während sie in der Niere an dem

Stoffwechsel des ganzen Organes teilnehmen. Glykogenspeicherung sei weit mehr der Ausdruck einer Wachstumsstufe als der Zellabstammung. Ich kann diese Tatsache, welche die hypernephroiden Gewächse so scharf von den Nebennierenhyperplasien unterscheidet, nicht für bedeutungslos halten. Sie könnte mit der Zellfunktion zusammenhängen und vielleicht in Beziehung stehen zur Abstammung von *jenen* Zellen des Nierengewebes, die auch bei Diabetes mellitus und Hyperglykämie so reichlich Glykogen speichern oder bilden. Erinnern wir uns an die ausgesprochen morphologische Ähnlichkeit der *Armanni-Ebsteinschen* Zellen dabei mit den charakteristischen Zellen der hypernephroiden Gewächse. Bereits bei der Besprechung der Funktion der Nebennierenrindenkrebse wurde der Satz angeführt, daß den Geschwulstzellen nur solche Funktionen (wenn auch gesteigert) zugebilligt werden können, die den Zellen des Muttergewebes zukommt. Es ist möglich, daß auch die Nierenepithelien, die bei gesteigertem Angebot von Traubenzucker und Ausscheidung durch den Harn Glykogen (die Depotform der Kohlehydrate nach *Fahr*) regelmäßig bilden, in krankhaftem Zustand, also bei blastomatösem Wachstum, in einer gewissen Einseitigkeit ihrer Funktion gerade *die* der Glykogenspeicherung oder -bildung entfalten können, auch ohne daß das Zuckerangebot die normalen Blutzuckerwerte überschreitet. Mehr als eine Hypothese soll dieser Erklärungsversuch nicht sein. Bisher hat sich aber für die Tatsache des Glykogenreichtums dieser Geschwulstform überhaupt noch keine annehmbare Erklärung gefunden.

Was also den Zellchemismus anlangt, so haben wir sowohl im Lipoidals im Glykogengehalte grundlegende Unterschiede zwischen den hyperplastischen Bildungen der Nebennierenrinde und den rein hypernephroiden Gewächsen der Niere. Ebenso wie es sich lohnen würde, diesbezügliche chemische Untersuchungen nach den Grundsätzen der modernen Lipoidanalyse vorzunehmen, wie sie *Epstein, Lieb* u. a. bei den Lipidstoffwechselkrankheiten, Morbus Gaucher und weiteren, angestellt haben, würden chemische Glykogenbestimmungen von Wert sein, wie sie *Popper* und *Wozasek* durchgeführt haben.

Auch das Corpus luteum wird den übrigen morphologischen Kriterien des hypernephroiden Baues gerecht, wie *Lubarsch* selbst erwähnt, so daß aus diesen Gesichtspunkten kein Beweis für die Nebennierenentstehung abgeleitet werden kann. Überdies bestreitet *Zehbe* die morphologische Übereinstimmung der Grawitzgewächse im Zellbau mit dem Nebennierengewebe, was berechtigt ist, wenn die Cytologie genauer berücksichtigt wird.

Zu c. Als wesentlichen Einwand gegen die Theorie *Stoerks* wird von *Lubarsch* auf die prinzipiellen Unterschiede hingewiesen, die zwischen den sicheren Nierenadenomen und den hypernephroiden Gewächsen bestehen. *Stoerk* konnte in eingehenden Untersuchungen an Schrumpfnieren feststellen, daß in der Nierenrinde die bei regenerativem Wachstum entstehenden Zellkomplexe vorwiegend *solide* Sprossen bilden (solid-alveoläre Adenome), die Merkmale starker Zellwucherung erkennen

lassen. Von diesen soliden Bildungen stellte er bis zu den zystisch-papillären Formen eine lückenlose Reihe auf, die alle Übergänge umfaßt. Dagegen wird von *Lubarsch* bemerkt, daß bei diesen soliden Bildungen noch gar nicht sichergestellt sei, daß sie aus dem Nierengewebe hervorgehen. Er führt dazu aus, daß die Adenome wie in allen anderen Organen grundsätzlich den Bau des Mutterbodens nachahmen, also in der Niere stets aus offenen Kanälchen, typischen Röhren usw. bestehen, während die hypernephroiden Gewächse davon nichts, nicht einmal andeutungsweise, zeigen. Daß die einen aus den anderen hervorgehen, kann *Lubarsch* nicht anerkennen, während *Stoerk* auch in den soliden Bildungen bei aufmerksamer Untersuchung stets Stellen finden konnte, die Ansätze zur zystisch-papillären Wucherungsform zeigen.

*Lubarsch* sagt ferner: „Die soliden Knötchen als Adenome zu bezeichnen, widerspricht zudem allen sonstigen Erfahrungen. Wenn wir in anderen Organen — Schleimhäuten des Magen-Darmtraktes und der Gebärmutter — in Leber, Schilddrüse, Hypophyse, Eierstock, Brustdrüse von Adenomen sprechen, so verstehen wir darunter mehr oder weniger ausgesprochene Hohlgewächse, so solche, die im mikroskopischen Bilde aus Drüsenschläuchen, Bläschen oder großen Hohlräumen bestehen. Sehen wir Gebilde, die nur aus festen Strängen bestehen, so denken wir entweder daran, daß es sich um durch übermäßige Wucherung umgewandelte Schläuche handelt, die wir zu den soliden Krebsen zu stellen geneigt sind, oder daß es sich um fremdartige, ortsungehörige — aus dem Fetalleben übriggebliebene oder verlagerte oder versprengte — Gebilde handelt. In diesen Ausführungen kann ich *Lubarsch* nicht recht folgen, wenn ich an die Leberzelladenome oder die Adenome der Hypophyse denke, die durchaus gutartige und ausgesprochen solide Bildungen darstellen. Andererseits ist die hypernephroide Geschwulst auch schon dann bösartig, wenn sie noch nicht destruierend gewachsen ist und noch keine Metastasen gesetzt hat. Die Bösartigkeit ist gleichzusetzen mit abnormer Wucherungsfähigkeit und äußert sich in einer biologischen Abweichung von der Mutterzelle, die nach den Untersuchungen von *Lipschütz* auch einen zytologischen Ausdruck besitzt. Gerade der Umstand, daß der typisch hypernephroide Bau von *Lubarsch* nur den ganz kleinen Bildungen zugebilligt wird (höchstens bis zu Walnußgröße!), scheint mir doch eher dafür zu sprechen, daß es sich hier um den Beginn des bösartigen Wachstums handelt, der sich abweichend vom physiologischen Paradigma in solider Sprossung äußert. Anders könnte man doch gar nicht erklären, daß bei den größeren Geschwulstbildungen nur ein Teil solid, der andere bereits weiter differenziert zystisch-papillär wuchert. Hier steckt in den Ausführungen von *Lubarsch* ein logischer Fehler, der nicht dadurch ausgeglichen werden kann, daß eine neue Theorie einer Kombinationsgeschwulst aufgestellt wird. *Lubarsch* glaubt alle Schwierigkeiten, die sich aus dem angeführten Umstande ergeben, daß die Mehrzahl der hypernephroiden Gewächse zu zystisch-papil-

lären Wucherungsformen führen (Wucherungsformen also, die die Nebenniere niemals bilden könnte!), dadurch aus dem Wege räumen zu können, daß er für diese Bildungen eine gemeinsame Entstehung aus Nebennieren- und Nierengewebe annimmt, eine Ansicht, die vor ihm schon von *Ricker* geäußert wurde. Er nennt sie gemischt hypernephroidadenomatös papillär. Als Beweis für seine Auffassung führt er den Umstand an, daß sich in den akzessorischen Nebennieren häufig Einschlüsse von Nierengewebe verlagert vorfinde. „Daraus lassen sich alle Bilder der gemischt hypernephroiden Bildungen ableiten.“ Er meint also nicht mehr oder weniger, als daß das Gros der bösartigen Nierengeschwülste sich aus 2 getrennten Anteilen entwickelt, also Kombinationsgewächse im Sinne von *R. Meyer* darstellen. Dagegen ist natürlich schwer zu argumentieren, denn es ist rein subjektive Auffassung, zu beurteilen, wo das renale aufhört und das suprarenale anfängt oder umgekehrt.

Können morphologische Gesichtspunkte aber überhaupt etwas für die Zellabstammung beweisen? Ebensowenig, wie aus einer Gewebsreaktion etwas Bestimmtes über die Ätiologie auszusagen ist, kann weder morphologische Übereinstimmung, noch morphologischer Unterschied als absoluter Beweis für die Zellabstammung gelten.

Viel wertvoller sind eine ganze Reihe von Umständen, die auch von *Lubarsch* nur flüchtig berührt worden sind, aber fast mit Sicherheit beweisen, daß die Lehre von der Nebennierenabstammung auch nur eines Teiles der hypernephroiden Geschwülste nicht zutreffen kann.

Da sind erstens logische Erwägungen anzuführen, wie sie bereits *Stoerk* geltend gemacht hat: Warum gehen die *Grawitz*schen Geschwülste immer wieder von der Niere aus und niemals von der Nebenniere? Warum sehen die primär von der Nebenniere ausgehenden epithelialen Geschwülste, sowohl die gutartigen als auch die bösartigen, immer wieder so gänzlich verschieden von den *Grawitz*schen Tumoren der Niere aus?

Tatsächlich wurde bisher noch kein Carcinom der Nebennierenrinde beobachtet, das auch nur annähernd einen „hypernephroiden“ Bau aufgewiesen hätte (*Dietrich* und *Siegmund*). Als Beleg für das typische Aussehen des Nebennierenrindencarcinoms kann das in einem früheren Kapitel angeführte Beispiel dienen. Das Carcinom der Nebenniere bei Erwachsenen ist im Verhältnis zu den hypernephroiden Gewächsen der Niere so selten, daß dieser Umstand nicht allein mit dem Hinweis beantwortet werden kann, daß sich eben aus verlagerten Organteilen leichter ein Carcinom entwickle. Die Theorie, daß sich die Carcinomentstehung aus embryonal verlagerten Gewebsteilen oder embryonalen Zellkeimen entwickle, verliert im Lichte der neueren Geschwulstforschung immer mehr an Boden und wird von einer ganzen Reihe von Forschern neuestens gänzlich abgelehnt. Andererseits ist die einzige Geschwulstform, die überhaupt morphologische Ähnlichkeit mit den Hypernephroiden hat, das sog. Rindenadenom der Nebenniere, stets

und unter allen Umständen eine gutartige Bildung und verhältnismäßig so häufig, daß man sich nicht vorstellen kann, daß die entsprechende Bildung in der Niere (also die Struma suprarenalis aberata) stets die Vorstufe der bösartigen Umwandlung darstellt, in dem Mutterorgan selbst aber niemals der bösartigen Umwandlung unterliegt. Ja, ist es überhaupt sicher, daß es sich bei den Rindenadenomen der Nebenniere um eine Geschwulstbildung handelt? *Lubarsch* selbst vermeidet den Ausdruck Blastom für diese Bildungen und gebraucht den Ausdruck geschwulstmäßige Hyperplasie.

Zu d. Ist also gerade der „hypernephroide“ Bau den ortseigenen bösartigen Geschwülsten der Nebenniere vollkommen fremd, so müssen wir uns ferner fragen, ob der Umstand, daß auch an allen anderen Orten, wo Nebennierenknötchen vorkommen, hypernephroide Gewächse beobachtet wurden, so in der Leber, im Eierstock und im Nebenhoden, irgend etwas für die Nebennierenherkunft beweist. Soll es uns wundern, wenn das Lebergewebe mit seinem physiologischen Lipoid- und Glykogengehalte, das Ovar, das physiologisch das morphologisch ähnliche Corpus luteum hervorbringt, der Hoden mit seinen morphologisch ähnlichen Zwischenzellen, auch Geschwülste hervorbringen können, die aus soliden Wucherungen blasiger heller Zellen bestehen? Fast jedem Histologen mit großem Material werden mitunter Fälle vorgekommen sein, wo beispielsweise ein sicheres Plattenepithelcarcinom der Portio uteri in einem größeren Anteil derartige Zellbilder aufweist, die täuschendste Ähnlichkeit mit einer hypernephroiden Geschwulst der Niere besitzen? Ist damit irgend etwas für eine Auffassung bewiesen, daß diese Geschwülste aus Nebennierenkeimen hervorgehen, nur deshalb weil zufällig in den gleichen Organen auch Nebennierenkeime vorkommen?

Die Tatsache, daß noch niemals eine hypernephroide Geschwulstbildung in der Niere beobachtet wurde, die auch nur andeutungsweise ähnliche hormonale Einflüsse auf die Genitalsphäre entfaltet hätte, wie Nebennierengeschwülste, muß gerade im Rahmen dieser Arbeit besonders angeführt werden. Gegen dieses Argument kann auch die beiläufige Bemerkung von *Lubarsch* nicht ankommen, daß „auch die Beziehungen dieser Nebennierengewächse zu den Störungen besonders der sekundären Geschlechtsmerkmale keineswegs ständige sind und man auch recht erhebliche Nebennierengewächse finden kann ohne Störung der Leistung der Keimdrüsen“. Damit ist aber nicht der Umstand aus der Welt geschafft, daß hypernephroide Geschwülste einen derartigen Einfluß *niemals* ausüben. Auf diese bemerkenswerte Tatsache der *absoluten Funktionslosigkeit* der *Grawitzschen* Gewächse haben *H. v. d. Berg*, *Öhlecker*, *Mathias* u. a. bereits hingewiesen. Auffallenderweise wurde diesem Argument sonst gar keine Beachtung geschenkt, wenn die Abkunft dieser Geschwülste erörtert wurde. Bei der großen Häufigkeit der Nierengeschwülste von hypernephroidem Bau und den eingehenden Untersuchungen, die gerade an diesen Blastomformen angestellt wurden, hätte ein so auffälliges

Merkmal, wie es die sexuelle Frühreife bei Kindern und die Geschlechts-  
umstimmung bei Erwachsenen ist, der Beobachtung nicht entgehen können.

Zuletzt soll noch kurz auf eine Beobachtung von *L. Pick* eingegangen  
werden, die von ihm als „Schlußstein in den Indizien für die hyper-  
nephrogene Theorie“ der hypernephroiden Geschwülste angesehen wird,  
bei dem es sich um ein hypernephroides Gewächs mit einem rein ganglio-  
zytomatösen Zentrum handelte. Aber diese bisher ganz vereinzelt  
dastehende Beobachtung *Picks* kann doch nicht als Unterlage für all-  
gemeine Schlußfolgerungen dienen, zumal im allgemeinen die Neben-  
nennieren, wie gerade auch *Lubarsch* hervorhebt, nur aus Rinden-  
substanz bestehen.

Nach wie vor scheint mir also die Abstammung der hypernephroiden  
Geschwülste vom Nierengewebe besser gestützt als die von Neben-  
nierengewebe.

Ich möchte somit aus den vorstehenden Ausführungen zu folgenden  
Schlußfolgerungen gelangen:

1. Es bestehen weder morphologische, noch chemische, noch biologische  
Gleichheiten zwischen den hypernephroiden Gewächsen der Nieren und  
den geschwulstmäßigen Hyperplasien der Nebenniere (auch nicht mit der  
*Zona fasciculata* der Nebennierenrinde). Im Gegenteil sprechen Morpho-  
logie, Chemie und Biologie wohl für eine Gleichheit mit dem Mutter-  
boden — der Niere —, aber für eine ausgesprochene Verschiedenheit  
gegenüber einem Mutterboden, der aus Nebennierengewebe besteht.

2. Es gibt (so widerspruchsvoll dies klingen mag) keine bösartige Ge-  
schwulst der Nebenniere von hypernephroidem Bau.

3. Es gibt keine Geschwulst der Niere vom mikroskopischen Bau  
des Nebennierenrindencarcinomes.

4. Es muß also die Ansicht *Stoerks* als richtig bezeichnet werden,  
der diese Geschwülste nur als eine wohl charakterisierte Abart der  
Gewächsbildungen der Niere aufgefaßt hat, und — von der Schrumpfniere  
über Tubulusregeneration — Adenom bis zu den hypernephroiden Ge-  
wächsen, eine lückenlose Reihe aufstellen konnte, die vom Gesichts-  
punkte der modernen Krebsforschung Anspruch auf Geltung haben kann.

5. Es wäre zweckmäßig, wenn die Bezeichnung „Hypernephrom“  
für diese Geschwulstbildung endgültig aus der medizinischen Termino-  
logie verschwinden würde, da sie auch für die Geschwulstbildungen in  
der Nebenniere gänzlich überflüssig ist.

6. Man könnte die angeführte Geschwulstbildung in der Niere als  
Carcinom von hypernephroidem Bau bezeichnen (oder auch alveoläres  
Adenom der Niere von hypernephroidem Bau, wenn es gutartig scheint).

Sie nach dem Vorschlage *Stoerks* als gutartige und bösartige Nieren-  
geschwülste von *Grawitz*schem Typus zu benennen, halte ich deshalb  
nicht für zweckmäßig, weil sich an den Namen *Grawitz* dabei nur die un-  
richtige Lehre von der Abstammung knüpft.

(Schluß im nächsten Heft.)