

(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.)

(Schluß.)

II. Teil.

C. Unterfunktion der Nebenniere als Ganzes.

Haben sich die vorangegangenen Abschnitte vorwiegend mit der *Überfunktion* der einzelnen Anteile der Nebenniere gesondert beschäftigt, so ist es nicht leicht, bei Besprechung der *Unterfunktion* ebenfalls eine Trennung in Mark und Rinde durchzuführen. Wenn wir vorher hyperplastische Zustände des Marks oder der Rinde besprochen haben, so daß eine Sonderung möglich war, sind bei folgenden Ausführungen vorwiegend Schädigungen der Nebenniere in Betracht zu ziehen, die stets das *ganze* Organ in bezug auf die Funktion in Mitleidenschaft ziehen, wenn auch morphologisch bald die Schädigung des Marks, bald der Rinde mehr in den Vordergrund tritt. Unterfunktion des Organs als Krankheit wird seit seinem Entdecker als Morbus Addisonii bezeichnet. Im Wandel der Anschauungen wurde dieses Krankheitsbild bald aus Zerstörung des Marks, bald der Rinde erklärt, bald auf eine Vernichtung des ganzen Organs bezogen. In letzter Zeit neigt man wieder dazu, die unbestrittene Lebenswichtigkeit der Rinde auch bei Bewertung des Symptomenbildes in den Vordergrund zu stellen und auf deren Zerstörung das ganze Krankheitsbild des Morbus Addisonii zu beziehen. Stets wird dabei auf eine makroskopisch oder mikroskopisch feststellbare, mehr oder weniger vollständige Zerstörung einer der beiden Nebennierenanteile Wert gelegt und die älteren Beobachtungen von morphologischem Intaktsein der Nebenniere bei Morbus Addison in Zweifel gezogen. Auch die Beziehung der Einzelsymptome auf Mark oder Rindenausfall haben ständigen Wandel erfahren.

Ich habe bereits betont, daß die Überfunktion des Organs ohne faßbaren zytologischen Ausdruck an Rinde oder Mark eintreten kann, besonders geschwulstmäßige Wucherungen beider Anteile mit oder ohne

Mehrfunktion verlaufen können. Auch die Unterfunktion ist meines Erachtens nicht zwangsläufig an ein pathologisch-anatomisches Substrat gebunden, als dabei nicht Mark- oder Rindenzellen in anscheinend genügender Reichlichkeit oder morphologischer Unversehrtheit vorhanden sein können. Viel wesentlicher scheint es mir, daß bei dem klinischen Krankheitsbild des Morbus Addisonii, autoptisch oder histologisch überhaupt Veränderungen gefunden werden, die auf eine Erkrankung der Nebenniere hinweisen, als ob einer der beiden Nebennierenteile restlos zerstört oder erhalten ist. *Das Erhaltensein des Baus berechtigt noch nicht zur Annahme einer Erhaltung der Funktion.*

Gerade von diesem Gesichtspunkte aus verdienen jene Formen von Veränderungen an der Nebenniere bei Morbus Addisonii in neuerer Zeit besondere Beachtung, wo chronisch toxische Einwirkungen noch unbekannter Art zu einer fortschreitenden Atrophie beider Nebennieren führen, jener seltenen Form der Nebennierenerkrankung, die zuletzt von Kovacs als zytotoxische Schrumpfnebenniere bezeichnet wurde. Hierbei hat das *anscheinend* elektive Befallensein der Rinde und die *anscheinende* Unversehrtheit des Marks mit Unrecht dazu geführt, die Rolle des Marks beim klinischen Bilde des Morbus Addisonii sehr einzuschränken.

Folgende Ausführungen haben ferner den Zweck, die Rolle der von Kovacs sehr vernachlässigten „Rundzellinfiltration“ in ein besseres Licht zu rücken, weil ihre eingehende Betrachtung und Wertung sie als Indicator erscheinen läßt, um Anfänge (frühe Stadien) und leichtere Erkrankungsformen als solche zu erkennen und so die fließenden Übergänge aufzuzeigen, in deren Knotenpunkten nicht nur Unter-, sondern auch Überfunktion anzutreffen sind. In allzu dogmatischer Form hat Kovacs die zytotoxische Schrumpfnebenniere als unbedingt und unter allen Umständen progredient zum Tode führende Erkrankung bezeichnet. Noch schärfer hat in fortgesetzten Studien Omelskyj seine Folgerungen formuliert. Nun kennt jede Krankheit neben schweren und schwersten Formen auch leichtere, jede chronische Organerkrankung kann durch ein interkurrentes Leiden in ihrem Entwicklungsgang unterbrochen werden. Solche Anfänge und leichtere Formen werden jedoch nicht immer als solche erkannt. So sei nur daran erinnert, wie lange die akute Leberatrophie als Krankheitsbild angesehen wurde, von der wir nur *eine* Form kennen, die unrettbar zum Tode führt. Erst im letzten Jahrzehnt wurden die Vor- und Zwischenstadien, der subakute und mitigierte Verlauf, die Ausheilung als besondere Schrumpfungsform usw. als solche festgestellt, so daß wir heute wohl mit Recht eine ganze Reihe von Lebererkrankungen als pathogenetische Einheit anerkennen, an deren Anfang Icterus catarrhalis, an deren Ende eine Cirrhoseform steht. Auch hierbei kann es vorkommen, wie mir einschlägige Beobachtungen zeigten, daß ein akutes interkurrentes Leiden zum Tode führte, die Lebererkrankung dabei nur als Zufallsbefund bei der Obduktion festzustellen

war, ohne daß irgend welche Krankheitsanzeichen vor der Todeskrankheit auf die schwere Lebererkrankung hingewiesen hätten.

Bei Giften, die außer auf die Leber auch auf andere Organe einwirken, kann es vorkommen, daß bei früh eintretendem Tode an der Leber Veränderungen gesehen werden, die zu dem Bilde späterer Stadien nicht zugehörig scheinen und doch mit ihnen eine pathogenetische Einheit bilden. Es sei hier nur die hochgradige Leberzellverfettung bei Phosphor- und bei Schwammvergiftung erwähnt, die den Bildern der Leberatrophie vorausgehen können. Vergleichbar an der Nebenniere mit Vermehrung der Rindenlipide bei bestimmten Krankheiten.

Wir werden sehen, daß zwischen Leber und Nebenniere in ihrer Pathologie viele Übereinstimmungen bestehen, nicht nur was den Parenchymuntergang, sondern auch die Parenchymregeneration anlangt. Auch bei der Nebenniere müssen wir trachten, die morphologischen Übergangsbilder von den schweren zu den leichtesten Krankheitsformen festzustellen und zu charakterisieren. Wie sehr bei ihrer Symptomatologie auf funktionelle Ausfälle und Mehrleistung Bedacht genommen werden muß, ist bei der hormonalen Bedeutung des Organs, der starken Wirkung auf den Gesamtorganismus im Verhältnis zur relativen Organkleinheit nur selbstverständlich.

Folgende Überlegungen an Hand ausgewählter Fälle und schließlich an einer größeren systematischen Untersuchungsreihe sollen dartun, daß es unrichtig ist, beim Morbus Addisonii immer nur davon zu sprechen, ob einer oder beide Anteile der Nebenniere zerstört sind, sondern daß es viel notwendiger ist, mikroskopisch zu untersuchen, ob und welche Merkmale wir besitzen, aus denen zwangsläufig auf eine Störung der Funktion geschlossen werden kann.

Tatsächlich liefert uns das Studium der Nebennierenveränderungen bei Infektionskrankheiten und anderweitig toxischen Erkrankungen mit den so viel besprochenen „Rundzellherden“ genügend Handhaben dafür. Unter dem Einfluß toxischer Reize kommt es unter Begleitung verstreuter „Rundzellherde“ oder diffuser entzündlicher Infiltration zu umschriebenem Rindenzelluntergang, dem umschriebene Regeneration folgt. Es setzt so ein Umbau der Nebennierenrinde ein, der bei Überwiegen der Schädigung über die Regeneration zur Schrumpfnebenniere führt. Auf gleiche oder ähnliche Reize reagiert auch das Mark mit Unter- oder Mehrbildung von Adrenalin. Als Reaktionsindicator erscheinen im Marke ebenfalls Rundzellherde geringeren oder stärkeren Grades.

Folgende Fälle sollen das Gesagte beleuchten.

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

a) Klinik und Morphologie.

Fall 8. 44jährige J. W, früher stets gesund. Erst im letzten Halbjahr häufig Schmerzen im Unterbauch und Schwächezustände. Durchfall abwechselnd mit

Verstopfung. Einen Tag vor der Spitalaufnahme heftige Schmerzen im Unterbauch und im Kreuz sowie Brechreiz. Bei Aufnahme am 24. 10. 28 (chirurg. Abteilung [Vorst.: Hofrat Prof. Dr. *Lotheißen*]) große Hinfälligkeit und starke braune Hautpigmentierung auffällig (keine Schleimhautpigmentierung). Bauchdecken stark gespannt mit Fehlen der Hautreflexe, deutliche Resistenz im rechten Unterbauch. Daher kurz nach der Einlieferung Appendektomie. Befund: Beginnende Peritonitis, Wurmfortsatz hyperämisch, mit Exsudation an der Serosa (Blutdruck nicht bestimmt). Fortschreiten der Peritonitis, schwerste Adynamie; Tod am 26. 10. 28 (dem 4. Krankheitstage). Histologische Untersuchung des *Wurmfortsatzes*: Katarhalisch-eitrigen Nachschub einer rezidivierenden Appendicitis mit lockerer entzündlicher Infiltration aller Wandschichten. *Klinische Diagnose*. Akute phlegmonöse Appendicitis, Peritonitis. *Morbus Addisonii*.

Obduktion (Sekt.-Prot. Nr. 852/28) 4 Stunden nach dem Tode:

Diffuse fibrinöse Peritonitis, Meteorismus. Sehr hochgradige Atrophie der linken Nebenniere (häutiges Gebilde von kaum 2 cm Länge und $\frac{1}{2}$ cm Breite. Dicke kaum meßbar). Am Durchschnitt Rinde fast ganz geschwunden, nur spärliche knötchenförmige, durchscheinende und dunkelbräunliche Regenerate. Das ganz schmale grauweiße Mark anscheinend unverändert. Nebennierenkapsel nicht verdickt. Im Fettgewebe am oberen Pol der *rechten* Nebenniere nichts auffindbar, das irgendwie als Nebenniere angesprochen werden könnte. Dunkelbraune allgemeine Hautpigmentierung. Braune Atrophie des Herzmuskels und der Leber. Atrophie der Eierstöcke. Einzelne vasculäre Narben der Nierenrinde. Übriger Organbefund o. B. Zur *histologischen* Untersuchung neben sämtlichen innersekretorischen Organen auch Haut und Niere in 10%iges Formalin eingelegt.

Histologische Befunde.

Schilddrüse. Kleinfollikulärer Aufbau, Follikel epithel niedrig kubisch, Kolloid schwach eosinfärbbar. Im Zwischengewebe überall sehr reichliche und umfangreiche Anhäufungen von Lymphzellen, die stellenweise zu ausgesprochenen Lymphknötchen zusammentreten, die ein großes Reaktionszentrum aufweisen (Abb. 12).

Zirbel. Reichlich Kernkugeln in den Pinealzellen und reichlich Pigmentgranula im Plasma. Im Zwischengewebe Ablagerung von Hämosiderin, Erythrophagie, Gewebsmastzellen und Plasmazellen. Spärlich Hirnrand. Keine Cystenbildung.

Hypophyse und *Pankreas* o. B.

Eierstöcke. Altersatrophie ohne Primordialfollikel.

Haut. Starke Pigmentierung der Basalzellschicht. Kein Pigment im Corium.

Niere. Gruppenweise hyaline Verödung von Glomeruli. Sklerose der mittleren Arterien. Sonst o. B.

Lymphknoten (im linken suprarenalen Fettgewebe). Sinuskatarrh, Follikel ohne Reaktionszentrum.

Nebenniere. Das ganze Organ in 5 Scheibchen zerlegt und nach Paraffineinbettung zum Teil in Stufenschnitten verarbeitet: Normaler Organaufbau vollständig geschwunden. Fibro-elastische Kapsel nicht verdickt. An sie stößt bei einer Reihe von Schnitten beiderseits Markgewebe ohne Rindenanteile oder Reste davon. Bei anderen Schnitten runde (kugelförmige) Rindenregenerate. Normale Rinde überhaupt nicht vorhanden. Regenerate aus vielgestaltigen Zellen, besonders mit großer Mannigfaltigkeit in der Kerngröße, die vereinzelt Kernriesen darstellen, mit Kernkugeln neben dem Nucleolus. Zelleib zum Teil stark pigmentiert, überall lipoidfrei oder sehr lipoidarm. Zwischen den überall von schmalen Bindegewebsaum umgebenen Rindenzellen der Regenerate überall Rundzeileinlagerungen, ebenso wie in ihrer Umgebung. Besonders reichliche Infiltrate (stellenweise mit Blutpigmentablagerung in histiozytären, größeren Zellen) im Markgewebe, das des elastischen Fasernetzes im Bereiche der Infiltrate verlustig ist. Auch das Mark-

gewebe an Mächtigkeit gegenüber der Norm entsprechend der Organkleinheit überhaupt stark vermindert.

Zusammenfassung. Bei einem klinischen Symptomenkomplex, der eine Reihe von Zügen des Morbus Addisonii zeigt (Darmstörungen, Adynamie und Hautpigmentierung) führte bei einer 44jährigen Frau eine verhältnismäßig geringe Appendicitis zur fortschreitenden Peritonitis und Tod. Es dürfte nicht unwahrscheinlich sein, daß der tödliche Ausgang durch die herabgesetzte Widerstandsfähigkeit wesentlich begünstigt

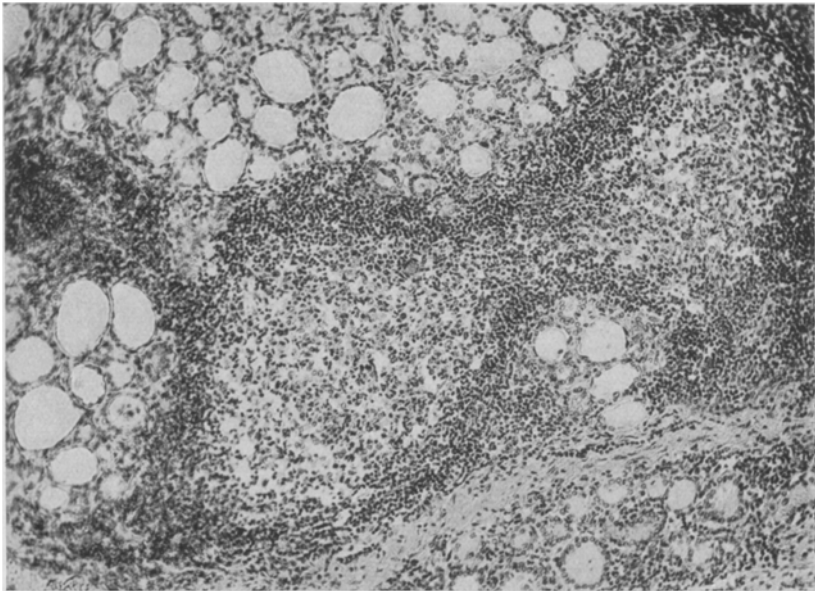


Abb. 12. Mikroskopisches Bild der Schilddrüse. Interstitielle Lymphfollikel mit großen Reaktionszentren. Vergr. 150fach.

wurde, die in der Nebennierenerkrankung ihre Ursache hatte. Der pathologisch-anatomische Befund und die histologischen Bilder entsprechen vollständig den Befunden des Schrifttums über toxische Nebennierenatrophie, wie sie von *Kovacs* als zytotoxische Schrumpfnebenniere bezeichnet wurde. Die braune Atrophie des Herzmuskels ist auf die Nebennierenerkrankung und nicht auf die akute Appendicitis zu beziehen. Bemerkenswert ist das gleichzeitige Befallensein der Schilddrüse mit lymphzelliger Reaktion als biglanduläres Syndrom (Thyreosuprarenales Syndrom *M. B. Schmidt*).

Fall 9. 54jährige M. R., als Kind Scharlach, Masern, Windpocken, viermal Pneumonien und häufig Angina. Mit 25 Jahren Lungenspitzenkatarrh, mit 43 Jahren Blutsturz. Im 44. Lebensjahre Gallensteinkoliken, Cholecystitis, Nephritis, Leberschwellung und Wassersucht. Im 46.—49. Lebensjahr in mehreren Lungenheilstätten in Behandlung. 1 Jahr vor der Spitalaufnahme Grippe und Stirnhöhleneiterung.

Seit 4 Monaten Dunkelbraunwerden der Haut auch ohne Sonnenbestrahlung. Starke, von der Nierengegend ausstrahlende Rückenschmerzen. Seit der gleichen Zeit leicht Ermüdbarkeit, zuletzt Unfähigkeit zum Sitzen oder Gehen ohne Unterstützung. Muskelschwäche bald so groß, daß sie nicht einmal eine leere Handtasche tragen kann. Gewichtsabnahme von 49 kg auf 42 kg.

Aufnahmebefund am 27. 7. 28 (II. med. Abteilung [Vorst.: Prof. Dr. Decastello]). Kleine, grazile Frau mit herabgesetztem Fettpolster. Auffallend dunkelbraune Pigmentierung, besonders im Gesicht und an den Händen. Zahlreiche über linsen-große, verwaschene Pigmentflecke am Gaumen und an der Wangenschleimhaut. Hochgradige Adynamie, Puls 90. Blutdruck R. R. 102 mm Hg. Fieberfrei. Herz und Bauchorgane o. B. Über den Lungenoberlappen abgeschwächtes, fast aufgehobenes Atemgeräusch und Dämpfung (Induration). Wa.R. —. Blutbefund o. B. Röntgen: Alte Verdichtungen der Spitzen mit Pleuraschwarten.

Verlauf. Im Laufe des Monats August ständig Magenbeschwerden und Erbrechen. Blutdruck zwischen 100 und 108 mm Hg schwankend, im September auf 82 mm Hg sinkend. Hie und da subfebrile Temperatur. Alt tuberkulinkur. Gewichtsabnahme auf 38 kg. Andauern der Magenbeschwerden. Auf 0,5 Adrenalin Steigen des Blutzuckerwertes auf 160 mg^o/_o.

10. 11. 28 Tod. *Klinische Diagnose:* Morbus Addisonii.

Obduktion (Sekt.-Prot. Nr. 883/28) 16 Stunden nach dem Tode:

Sehr hochgradige diffuse, dunkelbraune Pigmentierung der Haut. Pigmentflecken im Bereiche der Wangenschleimhaut. Höchstgradige Atrophie der Nebennieren (nahezu häutige Gebilde, zusammen 2 g wiegend). Rinde kaum angedeutet, lipoidarm und pigmentiert. Grauweißes Mark etwas breiter als die Rinde, gleichfalls sehr schmal. Keine Lungentuberkulose, starke anthrakotische Verhärtung der Bronchiallymphknoten, vernarbte Einbrüche in Bronchien, anthrakotische Veneneinbrüche. Anthrakose der Milz, der retroperitonealen und der Lymphknoten an der kleinen Magenkurvatur. Braune Atrophie des Herzens. Gallenblasenwand zart, ohne Steine. Magendarmschlauch und Nieren o. B. Atrophie der Schilddrüse (Gewicht 15 g). Atrophische gyrierte Eierstöcke. Hochgradige allgemeine Kachexie.

Histologische Befunde.

Schilddrüse. Atrophie im histologischen Bilde nicht deutlich. Bläschen mit niedrig kubischem Epithel von wechselnder Größe, Kolloid schwach eosinfärbbar. Nirgends im Zwischengewebe Rundzellen, auch das Bindegewebe nicht vermehrt. *Hypophyse.* Neurohypophyse stark pigmentiert. An der Grenze zwischen Vorder- und Hinterlappen mäßig reichlich Rundzellanhäufungen, sonst o. B. *Pankreas* o. B. *Lymphknoten* (verschiedener Körpergegenden). Sinuskatarrh mit Ablagerung von Kohlepigment in den abgestoßenen Sinusendothelien. Kohlepigment auch im Reticulum, kleine Lymphknötchen ohne Reaktionszentrum. *Milz.* Follikel klein ohne Reaktionszentrum. Pulpa blutreich. Starke Kohlepigmentablagerung in den Reticulumzellen, besonders der Knötchenränder. *Leber.* Fettinfiltration mäßigen Grades. In den periportalten Feldern reichlich Kohlepigment. *Niere* o. B. *Femurmark.* Beginnende Aktivierung des Fettmarks mit Leuko- und Erythropoese. *Nebennieren* (in mehrere Scheiben zerlegt, insgesamt 5 Scheibchen untersucht). 1. In der Hauptsache bindegewebiges Häutchen mit angelagerten Rundzellherden ohne Nebennierengewebe. Nur an einem Ende des Häutchens ein kleiner Parenchymrest bestehend aus der Markvene mit angelagerten, gut erhaltenen Markzellverbänden, zwischen denen sich reichlich Rundzellansammlungen finden, die an einer Stelle zu einem ausgesprochenen Lymphknötchen mit großem Reaktionszentrum zusammentreten. Das Reaktionszentrum retikulär, bestehend in der Hauptsache aus geschwellten Reticulumzellen. Rindengewebe hier überhaupt nicht nachweisbar. 2. Bindegewebige (fibroelastische) nicht verdickte Kapsel umgibt

einen kleinen Rest der Nebenniere bestehend aus kleinen runden Rindenzellverbänden (Regeneraten) mit großer Zellpolymorphie, großen, stark färbbaren Kernen und zahlreichen Kernkugeln. Zentral nur wenige gut erhaltene Markzellen. Überall zwischen den Zellen der Rinde und des Marks starke Rundzellenherde. 3. Nur ein kleines Rindenregenerat mit Rundzellansammlung ohne Markgewebe. 4. Wie Stück 2. 5. Wenige Rindenzellbalken, die vielleicht der Zona fasciculata der seinerzeitigen Nebenniere entsprechen könnten. Dazwischen Infiltrate und kleine runde Rindenregenerate. Im verhältnismäßig großen Markanteil das elastische Fasernetz erhalten. Auch hier aber starke Rundzellenherde zwischen den Markzellen.

Zusammenfassung. Eine 54jährige Frau, die in der Kindheit eine ganze Reihe von infektiösen Erkrankungen durchgemacht hat, später die Erscheinungen eines tuberkulösen Lungenleidens bot, erkrankt im Anschluß an eine Grippe mit Stirnhöhleneiterung an einem fortschreitend zunehmenden Morbus Addison mit allen zugehörigen Anzeichen. Der Morbus Addisonii dauerte 8 Monate vom Beginn der ersten Erscheinungen bis zum Tode. Das anatomische Bild der Nebennieren zeigte den für die toxische Nebennierenatrophie charakteristischen Befund, ebenso wie der histologische Befund dem vorigen Fall weitgehend entspricht. Ließen sich jedoch im Falle 8. keine ursächlichen Gesichtspunkte gewinnen, so scheint es bei vorliegendem Falle, als ob eine tuberkulotoxische Einwirkung, von der allerdings nur mehr die allgemeine Anthrakose nachzuweisen war, die Ursache für die Atrophie der Nebenniere abgegeben haben könnte. Bemerkenswert sind auch hier als Ausdruck einer *biglandulären* Erkrankung die Rundzelleinlagerungen in der Hypophyse.

b) Schrifttum und Kritik.

W. Kovacs hat in letzter Zeit eingehend die Morphologie und Entstehung der fortschreitenden Nebennierenatrophie geschildert. Seine Arbeit wurde von *Omelskyj* fortgesetzt und ergänzt. Nach diesen Verfassern, die auch das ganze einschlägige Schrifttum anführen, wurde eine Trennung in einseitige und doppelseitige Nebennierenerkrankung vorgenommen und nur die letzte, als allgemein toxisch bedingt, als „zytotoxische Schrumpfbrennere“ bezeichnet. Die einseitige Organerkrankung wird als Ausheilungsform isolierter tuberkulöser, syphilitischer oder arteriosklerotischer Prozesse oder von Infarkten aufgefaßt.

Hinsichtlich aller Einzelheiten muß auf diese Arbeiten verwiesen und nur hervorgehoben werden, daß sowohl *Kovacs* wie *Omelskyj* ausschließlich der Nebennierenrinde lebenswichtige Bedeutung zuschreiben und den Symptomenkomplex der *Addisonischen* Krankheit nur bei vollständiger anatomischer Zerstörung beider Nebennierenteile für gegeben erachten.

Wenn wir auch noch wenig Kenntnis von dem Zwecke des Beisammenseins von Rinde und Mark haben, berechtigt das noch nicht, einen solchen zu bestreiten. Es liegen genügend experimentelle Beweise vor, die für ein enges Zusammenwirken von Mark und Rinde zur Aufrechterhaltung einer

normalen Funktion sprechen. Auch die Annahme, daß bloß die Herabsetzung des Blutdruckes als Ausdruck einer Markschädigung aufzufassen ist, ist mehr als zweifelhaft. Daß das Mark imstande ist, auch ohne Vermittlung oder Beteiligung der Rinde Adrenalin zu erzeugen, konnte ich bereits bei den überfunktionierenden Gewächsen des Marks zeigen. Jedoch scheint es mir, als wäre die Erhaltung der Rindenfunktion von wesentlicher Bedeutung für die Regelmäßigkeit der Adrenalinbildung im Sinne eines Schutzorganes oder eines Reglers. Der Schlüssel für das Verständnis liegt in der eigenartigen Gefäßversorgung der Nebenniere. Bereits *Löwenthal* hat angenommen, daß alles Blut, das zum Mark gelangt, die Rindencapillaren durchströmen muß, wobei die Rinde als Filter wirkt, um Giftstoffe zu binden und das Mark davor zu schützen. Dieser Annahme wurde mit dem Hinweis widersprochen, daß Mark und Rinde getrennt arteriell versorgt werden. Zur Rinde gelange das Blut durch einen kranialen Aortenast, zum Marke durch einen caudalen, wobei die Arterien bei letzterem als Arteria perforantes ohne Abgabe von Anastomosen die Rinde durchbohren sollen. Angaben darüber liegen von *Tamann* und von *Günther* vor.

In der Arbeit von *Tamann* finden sich aber über diesen Punkt keine eigenen Versuche. Er fand nur bei Injektionsversuchen, daß Mark- und Rindencapillaren in der Zona reticularis miteinander anastomosieren und führt die Untersuchungsergebnisse von *Günther*, der beim Rinde Injektionsversuche vorgenommen hat, an. Beim Menschen sind anscheinend die Verhältnisse überhaupt noch nicht untersucht worden. Sie scheinen jedenfalls anders zu liegen als beim Rinde. Denn *Solotuchin* konnte feststellen, daß zur Nebenniere von der Arteria phrenica inferior 22 kleinste arterielle Ästchen, von der Arteria coeliaca 2—4 und von der Arteria renalis 4—5 Zweige abgehen und in die Nebennierenkapsel eintreten. Angaben über eine getrennte Mark- und Rindenversorgung finden sich bei diesem Autor nicht. Es muß auch auffallen, daß arterielle Gefäße und Arteriolen nur in der Nebennierenkapsel gefunden werden können, niemals aber im Marke anzutreffen sind, was mir die Durcharbeitung einer großen Nebennierenreihe zeigte. Selbst in den Fällen, wo durch vorgeschrittene hyaline Wandveränderung die Arteriolen besonders deutlich in Erscheinung treten, fehlen solche im Marke. Ferner ist bemerkenswert, daß man nicht ganz selten kleinere anämische Infarkte in der Rinde, niemals aber im Marke feststellen kann.

Daraus muß ich den Schluß ziehen, daß die Annahme *Löwenthals* besser den Tatsachen gerecht wird als die einer getrennten Mark- und Rindenversorgung. Auch die morphologischen Nebennierenveränderungen bei toxischen Einwirkungen im Verlaufe von Infektionskrankheiten sind damit besser in Einklang zu bringen. Erst wenn der Lipoidgehalt der Rinde unter der Reizeinwirkung geschwunden ist, können wir als Reizfolge bei Versagen des Rindenschutzes Adrenalin ausschüttung und später Mangel an Adrenalinbildung (Sinken des Blutdruckes beispielsweise bei toxischer Diphtherie) verzeichnen. Auch an Lipoidbeimengung aus der Rinde zum Marksekret muß gedacht werden.

Dogmatisch hat *Omelskyj* behauptet, daß die cytotoxische Schrumpfnieren im Gegensatz zu der örtlichen Nebennierenschrumpfung stets doppelseitig sein müsse und ferner, daß sie ebenso unaufhaltsam

sei wie eine Nephritis. Nun gibt es wohl genug Fälle von Nierenentzündung, die nach einem Schube dauernd zur Ausheilung gelangen, Fälle also, die dem Dogma *Omelskyj* widersprechen. Auch bei der Schrumpfnebenniere ist es kaum anders. Trotzdem wir die Ursache dieser Erkrankung nicht mit Sicherheit kennen, ist die Annahme unwahrscheinlich, daß die zu dieser Krankheit führende Schädlichkeit unter allen Umständen *dauernd* auf das betroffene Organ einwirkt, ohne daß nach Fortfall der toxischen Einwirkung nicht auch ein Stillstand und eine bedingte Ausheilung eintreten könnte. *Omelskyj* verfällt in denselben Fehler, der in der Frage der akuten gelben Leberatrophie solange einer wirklichen Erkenntnis der Zusammenhänge im Wege gestanden ist.

Er führt in „Erfüllung eines schon längst empfundenen Bedürfnisses nach *jüngeren* Stadien“ einen Fall von hypophysärer Kachexie an, der neben der Hypophysenschrumpfung auch eine Nebennierenatrophie aufgewiesen hatte. Er widerspricht sich jedoch selbst, wenn er gleich weiter sagt, daß zwar die Veränderungen an den Nebennieren geringgradig waren, der geringe Grad aber noch nicht bedeute, daß sie erst kurze Zeit bestehen. *Omelskyj* setzt also einen geringen Grad einem jungen Stadium gleich. Das ist aber nicht dasselbe, da auch ein junges Stadium schweren und leichten Grades sein kann, ebenso wie ein geringer Grad nichts für sein Alter beweist. Allerdings ist auch der angeführte Fall *Omelskyjs* überhaupt nicht den toxischen Schrumpfnebennieren zuzurechnen, sondern meines Erachtens nur ein Beispiel einer hormonalen Organatrophie unter dem Einflusse des Hypophysenausfalles.

Von der Unaufhaltsamkeit des Prozesses bei der toxischen Nebennierenatrophie ist *Omelskyj* so überzeugt, daß er behauptet, es liege in der Natur der Krankheit, daß die Regeneratknoten miterkranken *müssen*, ohne sich über das Warum näher zu äußern.

Ich kann ferner seiner Auffassung nicht beipflichten, daß die lymphoiden Zellen keine andere Aufgabe haben, als die durch den Rindenzerfall entstehenden Stoffe zu beseitigen, und daß sie ein normaler Bestandteil der Nebenniere sind. „Man darf nie vergessen, daß sie auch in *normalen* Nebennieren vorkommen.“ Dagegen vertrete ich den Standpunkt, daß ihre Anwesenheit mit voller Sicherheit die Wirkung eines toxischen Reizfaktors anzeigt, die Nebenniere *stets erkrankt* und nicht *mehr normal* ist, wenn sich in ihr Rundzellherde finden.

Wären sie ein normaler Bestandteil, so müßten sie in *jeder* Nebenniere zu finden sein. *Paunz*, der die Rundzellinfiltrate besonders eingehend studiert hat, fand sie aber bei seinem Material nur in 17%. Wie abhängig ihr Vorkommen von der Art der Erkrankung ist, wird noch in folgendem gezeigt werden. Ich habe in vorstehenden Ausführungen die Zellherde mit *Paunz* unpräjudizierlich Rundzellherde genannt. Damit ist nur die äußere Form der Zellen bezeichnet, die vorwiegend als rund in Erscheinung tritt. Die eingehende Analyse der Zellformen dabei hat gezeigt, daß die Rundzelle nicht den Lymphzellen gleichzusetzen ist, wie viele Forscher annehmen, sondern daß die Stammzelle, aus der die verschiedensten Zellformen hervorgehen können, eine lymphocytoide

Zelle darstellt, die aus den Endothelzellen der Capillaren und den Reticulumzellen durch Ablösung und Aktivierung entsteht.

Unter den Beispielen für die sog. örtliche Schrumpfnebenniere führt *Omelskyj* 2 Fälle an, die dadurch charakterisiert sind, daß die Erkrankung einseitig war und endgültig ausgeheilt sein soll. Einseitigkeit sowohl als Ausheilungsmöglichkeit sind nach ihm unwiderlegliche Beweise der örtlichen Schrumpfnebenniere. Weder das eine, noch das andere scheint mir in seinen Fällen begründet. In seinem Falle 3 beispielsweise ist die eine Nebenniere geschrumpft, die andere zeigt „Adenome“ und Infiltrate. Nach meiner Auffassung sind fast alle „Adenome“ nichts anderes als größere oder kleinere Rindenregenerate und beweisen somit den vorangegangenen Rindenzelluntergang und als Reaktionsfolge auf den schädigenden Reiz die Regeneratwucherung ebenso, wie die Rundzellherde als Folge der Reizeinwirkung aufgefaßt werden müssen. Die Schädlichkeit hat somit nicht nur auf die eine Nebenniere eingewirkt, die zur Schrumpfung kam, sondern auch auf die andere, wo Regeneration über die Schrumpfung überwog. Also auch hier eine Doppelseitigkeit der Erkrankung. Es läßt sich nicht mathematisch bestimmen, ob der eine oder der andere Faktor, Degeneration und Regeneration, mehr in den Vordergrund tritt. Es ist ganz gut vorstellbar, daß auch in *einem* Organismus beide Seiten *verschieden* stark getroffen werden. Wie bereits früher erwähnt, ist auch die Tatsache der Ausheilung kein Grund für die örtliche Schrumpfnebenniere. Denn auch die zytotoxische Schrumpfnebenniere, als doppelseitige Erkrankung, kann in jedem Stadium zum Stillstande und zur Ausheilung gelangen. Wie *Kiefer* bei Mitteilung eines Falles von Schrumpfnebenniere bemerkt, ist ein Vergleich mit der atrophischen Lebercirrhose, wie ihn z. B. *Kovacs* gemacht hat, nicht angängig. Er zieht ebenso wie *Fahr* und *Huebschmann* den Vergleich zu der schleichend verlaufenen Leberdystrophie mit knotiger Wiederersatzbildung. Wie dort handle es sich um einen Wettlauf zwischen Zellzerfall und Wiederaufbau. Gegen eine konstitutionelle Minderwertigkeit hat dabei schon *Kovacs* Stellung genommen. Bei Einwirkung von Gift auf die Zelle ist nicht so sehr die Minderwertigkeit dieser, sondern die Stärke jenes maßgebend.

Kiefer fand in seinem Fall einen Morbus Addisonii in vollster Ausprägung (auch mit stark herabgesetztem Blutdruck) und sagt darüber: „Zur Funktion sind Mark und Rinde gleich wichtig, und eine Erkrankung des einen Teiles wirkt nicht nur durch den Fortfall seiner besonderen Funktion, sondern in erster Linie durch Störung des Synergismus (*Hueck*)“.

Im Gegensatz zu *Kovacs* und *Omelskyj* hat mir das Studium der einzelnen Fälle des Schrifttums gezeigt, daß bei allen Fällen von Schrumpfnebennieren nicht, wie diese Forscher annehmen, nur ein Ausfall der Rindenleistung vorgelegen hat, die dem Morbus Addisonii nicht gleich sei, sondern das *vollentwickelte* Bild des Addison. Man muß dabei nur in Betracht ziehen, daß Angaben über einen *normalen* Blutdruck

beispielsweise bei Werten von 120 mm Hg noch keineswegs beweisen, daß der Blutdruck wirklich normal und nicht doch für das betroffene Individuum stark herabgesetzt war. Das, was wir als normal annehmen, ist ein Durchschnittswert, schwankt jedoch bei den Einzelwesen in beträchtlichen Grenzen nach oben und unten. Wir dürfen nicht vergessen, daß der gemessene Blutdruckwert nur die Summe der Widerstände im arteriellen Gefäßsystem darstellt, die im wesentlichen vom Gefäßtonus bestimmt wird. Wir wissen ferner, daß beispielsweise bei Hypertonie der hohe Blutdruck anfänglich durch Gefäßkrämpfe oder durch Tonuszunahme funktionell bedingt ist, später aber durch bleibende Veränderungen in der Arterienwand fixiert wird. Erniedrigt sich jetzt durch Fortfall oder Beeinträchtigung der Adrenalinbildung im Nebennierenmark der Blutdruck, kann er nicht mehr auf den gleichen Tiefstand absinken wie bei vorhergehender normaler Blutdruckhöhe. Gerade bei den toxischen Einwirkungen auf die Nebenniere, die letzten Endes zur höchstgradigen Atrophie des Organs führen, müssen wir annehmen, daß der Atrophie auch überfunktionierende Reizwucherungen vorangehen können, die Blutdrucksteigerungen bewirken. Wie wir überhaupt stets der bereits erwähnten Tatsache eingedenk sein müssen, daß es nur von der Reizstärke abhängt, ob Wucherung oder Zerfall überwiegt. Auch das Alter des Individuums müssen wir in Betracht ziehen und den Grad der bestehenden Arteriosklerose. Sieht man jedoch von diesen Ausnahmefällen ab, so finden wir auch bei der überwiegenden Mehrzahl von zytotoxischen Schrumpfnebennieren den Blutdruck stark erniedrigt, womit das einzige Addisonsymptom, das *Omelskyj* noch auf das Mark zurückführt, das volle Bild des Morbus Addison vervollständigt. Ist nun tatsächlich, wie *Kovacs* und *Omelskyj* meinen, das Mark morphologisch bei dieser Erkrankung nicht beeinträchtigt und funktionell unversehrt, dann wäre es nicht einzusehen, warum die Krankheit regelmäßig mit einer extremen Herabsetzung des Blutdruckes einhergeht. Auch im Falle *Blasek*, einer jüngeren Beobachtung, sank der Blutdruck auf 60/30 mm Hg, also auf einen ganz geringen Wert. Dieser Autor findet aber auch Markveränderungen, die meines Erachtens in *keinem* Falle fehlen, nämlich Markzellverfettung und Markinfiltrate, in deren Bereich das normale elastische Markfasernetz zerstört ist. Man kann sich nicht recht vorstellen, daß diese Markveränderungen ohne Beeinträchtigung der Funktion vor sich gehen können.

Blasek lehnt, dem Beispiele *E. J. Kraus* folgend, die entzündliche Entstehung ab. (*E. J. Kraus* hat diese Nebennierenerkrankung als idiopathische genuine Rindenatrophie bezeichnet.) Nun ist die Frage der Bezeichnung innig mit der Auffassung des Entzündungsbegriffes selbst verknüpft. Nimmt man eine Entzündung nur dann an, wenn alle Kardinalsymptome, wie Degeneration, Exsudation und Proliferation gegeben sind, dann ist diesen Forschern mit ihrer Auffassung

beizupflichten. Faßt man den Entzündungsbegriff jedoch weiter, dann haben wir wenigstens zwei Komponenten der Entzündung — Degeneration und Reizfolge am Mesenchym mit entzündlicher Infiltration — vor uns. Gewiß steht die Degeneration im Vordergrund, jedoch ist die entzündliche Reizfolge am Mesenchym mit Bildung von Infiltratzellen ebenfalls von wesentlicher Bedeutung. Die Bezeichnung „zytotoxische Schrumpfnieren“ scheint nur deshalb nicht ganz treffend, weil wir mit Schrumpfung eines Organs gewöhnlich die Vorstellung einer Bindegewebsvermehrung verbinden, die hier nicht vorliegt. Besser scheint mir der Name „toxische Nebennierenatrophie“ Entstehung und Morphologie zu kennzeichnen.

Eng mit dieser Erkrankung sind ursächlich jene Veränderungen verknüpft, die wir bei Infektionskrankheiten und allgemein toxischen Vorgängen in den Nebennieren regelmäßig finden können, worauf schon *Dietrich* und *Siegmund* hingewiesen haben. Es schien mir aussichtsreich, systematisch eine größere Reihe ausgewählter Nebennieren daraufhin zu untersuchen, ob sich dabei nicht Veränderungen feststellen ließen, die mit den Erscheinungen der toxischen Nebennierenatrophie verglichen werden können und als frühe Stadien aufzufassen sind, nicht nur dem Grade nach, sondern auch dem Alter entsprechend. Bei der Vielfältigkeit von toxischen Einwirkungen müssen wir dabei in Betracht ziehen, daß gerade an einem Organ, dessen eine Rindenfunktion in einer Entgiftung liegen dürfte, auch am Orte der Giftbindung häufig gestaltliche Reizfolgen eintreten müssen.

Besondere Bedeutung gewinnen dabei die Feststellung von Blutbildungsherden örtlicher Entstehung, die besonders in der letzten Zeit in den Nebennieren eingehend untersucht wurden und die verschiedenste Beurteilung erfahren haben.

Erst nach Erörterung aller dabei gefundenen Veränderungen werde ich zusammenfassend auf die toxische Nebennierenatrophie zurückkommen, weil ohne Feststellung junger Stadien und geringgradiger Affektionen das Krankheitsbild nur unvollständig hinsichtlich seiner Entstehung und Ursache geschildert werden könnte.

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

a) Material und Methodik.

Es wurden in folgendem 158 Fälle untersucht, wobei nicht nur beide Nebennieren, sondern meistens auch andere Organe einer histologischen Untersuchung unterzogen wurden. Es wurde tabellarisch gebucht, was sich an den einzelnen Nebennieren morphologisch feststellen ließ, dann eingetragen, was für ein Befund an den übrigen Organen laut Obduktionsbefund festzustellen war und zuletzt eine Gruppierung nach dem Alter vorgenommen. Im Bedarfsfalle wurde auch in die Krankengeschichten Einblick genommen, um über vorangegangene Krankheiten

und Krankheitszeichen Einblick zu gewinnen. Bei Eintragung der morphologischen Veränderungen wurden nur grob wahrnehmbare Gradunterschiede vermerkt.

Der *Lipoidgehalt* der Rinde wurde makroskopisch geschätzt, mikroskopisch nur danach beurteilt, ob sich die Rindenzellen in wabiger Auflockerung ihres Protoplasmas (also lipoidreich) oder in dunkler Protoplasmafärbung (also lipoidarm) darstellen. Aus den eingehenden Untersuchungen von *Kutschera-Aichbergen* wissen wir, daß der tatsächliche Lipoidgehalt durch Lipoidfärbungsmethoden nicht bestimmbar ist, zumindest färberisch nachweisbares und chemisch bestimmbares Lipoid nicht parallel zu laufen pflegt. Die wabige Auflockerung des Zelleibs (nach Art der histiozytären Lipoidphagocyten) erlaubt jedoch den Schluß auf eine reichliche Anwesenheit von Cholesterin und seiner Ester. Nur in diesem Sinne, also dem einer groben Schätzung, sind die Lipoidvermerke zu verstehen. Sie werden ergänzt durch die eingehenden chemischen Analysen, wie sie *Kutschera-Aichbergen* an einem ähnlichen Materiale durchgeführt hat.

In einer weiteren Rubrik wird der Befund an eisenhaltigem Blutpigment vermerkt, wobei die Gradstärken ebenso wie in den weiteren Spalten durch die Anzahl der Pluszeichen bezeichnet werden. Zu verstehen ist damit das fast stets in histiozytären Zellen (Makrophagen) aufgenommene Blutpigment, das sich immer in Begleitung von Rundzellen vorfindet, entweder im Rahmen einer allgemeinen Hämosiderose angetroffen wird, meist aber ohne solche das Ergebnis von Zell- und Blutuntergang in der Nebenniere selbst darstellt, als dem Orte der Reizeinwirkung und unabhängig von einem allgemeinen Blutuntergang (*Paunz*).

In der Spalte „Rundzellherde“ wird die Reichlichkeit gradmäßig vermerkt. Dabei hier nicht berücksichtigt ihre topographische Verteilung, die erst in der Anmerkung genauer vermerkt wird. Besonders darauf Bedacht genommen, ob sich diese Rundzellherde mehr in der Rinde, im Marke oder in beiden finden. Vermerkt ferner, ob sich die Infiltratzellen durch besondere Polymorphie auszeichnen und schon in der Richtung zu Blutbildungsherden differenziert sind.

Weitere Beachtung verdient die Rubrik der „Fettzellen“, die als abnormer Bestandteil stets im Sinne einer sich vollziehenden oder vollzogenen Knochenmarksbildung zu werten sind und in der normalen Nebenniere niemals gefunden werden können. Vereinzelte echte Fettgewebszellen sind mit einem einfachen Pluszeichen, eine größere Anzahl in Verbänden liegende mit zwei oder mehreren Pluszeichen vermerkt. Fast regelmäßig im Vereine damit umschriebene Myelo- und Erythropoese nachweisbar. Nur solche Zellen als Fettzellen gewertet, die sich durch ihre große Fettvacuole und typischen Kern als solche ausweisen, damit Verwechslungen mit Lücken ausgeschlossen werden konnte, die durch Rindenzellerfall entstanden sind und auch bei vacuolärer (hydropischer) Degeneration in Erscheinung treten. Jedoch Verwechslung bei einigermaßen aufmerksamer Untersuchung gar nicht möglich.

In der Spalte „Regeneration“ der verschiedene Grad des Umbaus in der Nebennierenrinde verzeichnet. In den geringsten Graden das regeneratorsche Bestreben in umschriebener Kernpolymorphie und verschiedener Stärke der Kernfärbung vorhanden, ganz nach Art der Zellveränderungen bei amitotischer Leberzellregeneration. Stärkere Grade durch das Auftreten kleinerer oder größerer kugeliger Regenerate in der Rinde gekennzeichnet, die ohne bindegewebige Kapsel inmitten der Rinde liegen, während bei den stärksten Graden sich ein vollständiger „adenomatöser“ Rindenumbau vollzogen hat mit vollständigem Verlust der normalen Rindenschichtung. Die Regenerate dabei bis haselnußgroß und darüber.

In der letzten Rubrik endlich der histologische Befund an Rinde und Mark mit besonderer Berücksichtigung ihrer Reichlichkeit skizziert und auch solche Befunde vermerkt, die nicht in einzelne Spalten aufgenommen werden konnten. Feinere zytologische Einzelschilderung der Veränderungen an den Markzellen unterlassen, weil sich sonst die Arbeit zu umfangreich gestaltet hätte. Auch würde eine solche

nur dann wertvoll sein, wenn es sich um ein gleichmäßig, kurze Zeit nach dem Tode konserviertes Material gehandelt hätte. Aus den tabellarischen Reihen einzelne, besonders markante Fälle als Grundtypen herausgezogen und eingehend besprochen, besonders im Hinblick auf ihre Beziehung zur toxischen Nebennierenatrophie und zur Funktion. Die ganze Untersuchungsreihe in 3 Gruppen geteilt:

1. akute Infektionen, 2. subakute und chronische Infektionen und 3. andere Krankheiten, wo eine Infektion nicht mit Sicherheit festzustellen war.

Zwischen den einzelnen Gruppen keine scharfen Grenzen. Die Einreihung deshalb willkürlich, weil vielfach frühere toxisch-infektiöse Schädigungen sich an den Nebennieren höherer Altersklassen ausgewirkt haben können, deren Rückstände das histologische Bild wesentlich beeinflussen, andererseits zu chronisch-infektiösen Schädigungen eine akute Schädlichkeit hinzugetreten ist.

b) Akute Infektionen.

Überblickt man die Reihe der akuten Infektionen, so läßt sich in Übereinstimmung mit den Angaben des Schrifttums (*Albrecht* und *Weltmann*, *Kutschera-Aichbergen* u. a.) stets ein höhergradiger Lipoidschwund in der Nebennierenrinde feststellen. *Kutschera-Aichbergen* hat den Lipoidgehalt der Nebennieren nicht nur morphologisch, sondern auch mittels chemischer Methoden untersucht und kommt zu folgenden Ergebnissen:

„An den Nebennieren sind gesetzmäßige, für die Fälle infektiöser Kreislaufinsuffizienz charakteristische Veränderungen nachzuweisen, also an einem Organe, welches für die Kreislauffunktion und insbesondere für den Gefäßtonus nicht gleichgültig sein dürfte. Es findet sich makroskopisch bei Infektionskrankheiten immer eine Lipoidverarmung insofern, als jede Infektion das Lipoidgleichgewicht stört. Bei perakutem Tode an direkter Toxinwirkung ist noch eine gewisse Lipoidzunahme festzustellen, die dann rasch absinkt, wobei interkurrent an jedem Punkte der Tod eintreten und so ein geringerer oder größerer Lipoidgehalt festgestellt werden kann. Wenn die Kurve der Lipoidvorräte sich dem Nullpunkt nähert, werden klinisch die Symptome einer Hypotonie und einer Kreislaufschwäche bemerkbar. Selbst bei Hypertonie schwindet unter dem Einflusse einer akuten Infektion der Lipoidbestand der Nebennierenrinde, bewirkt eine Herabsetzung des Gefäßtonus und es bleiben auch die angiospastischen Anfälle in dieser Zeit aus.“

Daß Lipoidschwund als einziges morphologisches Substrat bei klinisch typischem Morbus Addison gefunden werden kann, beweist neben einem Fall von *Hueck* eine Beobachtung von *Kutschera-Aichbergen*. Von letzterem wird auch ein weiterer Fall als Beleg mitgeteilt, daß vollständiger Lipoidschwund Veranlassung zu einer sonst unaufklärbaren Kreislaufinsuffizienz geben kann.

Besonders bemerkenswert ist die von *Kutschera* festgestellte Tatsache, daß makroskopisch und histologisch bei der Lipoidverminderung nur etwas über die *grobdisperse* Form der Lipide (Cholesterin) ausgesagt werden kann. Die vollständige Lipoidmenge ist an Hand morphologischer Untersuchungen überhaupt nicht sicher bestimmbar. Die chemisch nachweisbaren, sekundär alkohollöslichen, phosphorhaltigen Lipide (Lecithin-Kephalin) sind morphologisch nicht nachzuweisen und gerade bei solchen Fällen am meisten vermehrt, die den geringsten Lipoidgehalt

aufzuweisen scheinen. Bemerkenswerte Beziehungen bestehen auch zwischen dem Lipoidbestande der Nebennieren und dem Herzmuskel bei Hypertonie und bei Hypotonie. *Kutschera* gründet darauf eine bemerkenswerte Theorie der Herzschwäche, die er in Analogie mit der Skeletmuskelschwäche (Adynamie) bei Morbus Addison als spontane Ermüdung des Herzmuskels durch Phosphatidverlust deutet. Wie weit dabei auch Mangel an Adrenalinabgabe aus dem Nebennierenmark mitwirkt, zieht *Kutschera-Aichbergen* nicht in Betracht.

Die *Rundzellherde* finden sich bei toxischen Einwirkungen akuten Verlaufes, wie aus der Tabelle ersichtlich ist, in den jüngeren Altersklassen fast nie, außer bei protahierter Krankheit. Mit größerer Regelmäßigkeit lassen sie sich erst ungefähr vom 20. Lebensjahr an nachweisen, ein Beweis dafür, daß sie nicht einen normalen Bestandteil der Nebenniere darstellen können. Besonders stark ist die reaktive Infiltration beim Scharlach höherer Altersklassen, wobei je nach dem Reizorte, bald die Rinde, bald das Mark bevorzugt erscheint. Die sich fast stets in Form praller Blutfüllung an den Capillaren der Umbauschicht — Rinde-Markgrenze — nachweisbare Blutüberfüllung ergänzt das Bild der akuten toxischen Organeinwirkung.

Entsprechend dem meist kurzen Krankheitsverlaufe überwiegen degenerative über regenerative Bilder an den Rindenzellen. Die Form der Degeneration — Lipoidschwund, Zellödem, vacuoläre Degeneration, Kernpyknose, Chromatorhexis, Kerntod — wird ausführlich von *Dietrich* und *Siegmund* geschildert, deren Beobachtungen ich nichts Neues hinzufügen kann. Wenn überhaupt vorhanden, erreicht die Regeneration niemals hohe Grade. Nur in ganz vereinzelten Fällen konnten bereits adenomartige Bildungen festgestellt werden. Scharf von ihnen zu trennen, die durch Einlagerung in die Fasciculata ohne bindegewebige Kapsel charakterisiert sind, sind die extra- oder intrakapsulären akzessorischen Rindenknötchen und die intramedullären Rindenherde, die durch Absprengung gelegentlich der Markeinwanderung entstehen. Die Regeneratwucherungen sind stets durch eine Polymorphie ihrer Kerne gekennzeichnet und durch ihren unregelmäßigen, nicht dem Normalgefüge der Rinde entsprechenden Aufbau. Als erster Beginn einer Regeneration tritt umschriebene Kernpolymorphie an den Fasciculatazellen in Erscheinung, die auf einen vorangegangenen Zelluntergang schließen lassen. Als Keimschicht, aus denen sich die Rindenzellen ersetzen, ist nach den Studien von *Kolmer* und seinem Schüler *Hett* die Zona fasciculata anzusehen, im Gegensatz zu der früheren Ansicht, welche diese Funktion der Glomerulosa zuschrieb. Fast ausschließlich regenerieren sich die Zellen durch amitotische Teilung. Mitosen habe ich nie gesehen. Auf die Wichtigkeit der amitotischen Zellteilungen bei der Regeneration überhaupt hat besonders *Stämmeler* in eingehenden Untersuchungen hingewiesen.

Tabelle I. *Akute*

Fortlauf. Zahl	Sekt.- Prot. Nr.	Alter	Todeskrankheit (pathologisch- anatomischer Hauptbefund)	Sonstige pathologisch- anatomische Befunde	Rindenlipoid	
					makro- skopisch	mikro- skopisch
1	260/30	6 Tage	Nabelsepsis, Icterus gravis	—	Ø	Ø
2	774/30	1 Jahr	Myocarditis diphtherica	—	—	+++
3	789/30	1 „	Bronchopneumonie	Rachitis, Anämie	—	±
4	138/31	2 $\frac{1}{2}$ Jahre	Endocarditis verrucosa acuta	Tonsillitis	+++	++
5	379/31	4 „	Scarlatina	Endo-, Myo- und Perikarditis, Tonsillitis	—	±±
6	130/31	5 „	Myocarditis diphtherica	Bronchopneumonie	+++	++
7	165/31	5 „	Myocarditis diphtherica	—	+	+
8	96/31	6 „	Myocarditis diphtherica	—	Ø	Ø
9	54/31	7 „	Myocarditis diphtherica	Bronchopneumonie	++	++
10	41/31	8 „	Scarlatina nach Diphtherie	Myocarditis diphtherica, Tonsillitis	Ø	Ø
11	145/31	9 „	Tonsillogene Septicopyämie	—	—	+
12	798/30	9 „	Myocarditis diphtherica	—	—	+
13	868/29	9 „	Akute Aleukie	Angina necrotisans, Bronchopneumonie	Ø	+
14	410/28	10 „	Diphtheria faucium et nasi	Hämorrhagische Diathese	—	±
15	120/31	10 „	Diphtheria faucium	Dilatatio cordis	Ø	Ø
16	280/29	19 „	Scarlatina, Sepsis	Myokarditis, Polyarthritidis purulenta	—	++
17	723/26	20 „	Agranulocytose, Sepsis	Bronchopneumonie	Ø	Ø
18	892/30	21 „	Scarlatina, Sepsis	—	—	±
19	22/31	22 „	Scarlatina, Sepsis	Hämorrhagische Nephritis, Endokarditis	Ø	Ø

Infektionen.

Blut- pigment	Rund- zellherde	Fett- zellen	Regene- ration	Histologische Beschreibung in Schlagworten
Ø	Ø	Ø	Ø	Hyperämie in der Umbauschicht
Ø	Ø	Ø	Ø	Hyperämie in der Umbauschicht. Akzessorische Rindenknötchen
Ø	Ø	Ø	Ø	Hyperämie in der Umbauschicht. Akzessorische Rindenknötchen
Ø	Ø	Ø	Ø	o. B.
Ø	Ø	Ø	Ø	o. B.
Ø	Ø	Ø	Ø	o. B.
Ø	Ø	Ø	Ø	Hyperämie in der Umbauschicht. Degeneration der Rindenzellen. Akzessorische Rindenknötchen
Ø	+++	Ø	Ø	Extremer Grad von Hyperämie. Diffuse polynucleäre Infiltration von Mark und Rinde
Ø	Ø	Ø	Ø	o. B.
Ø	±	Ø	Ø	Hyperämie in der Umbauschicht. Degeneration der Rindenzellen. Akzessorische Rindenknötchen
Ø	Ø	Ø	Ø	Das Mark außerordentlich reichlich
Ø	Ø	Ø	Ø	Hyperämie in der Umbauschicht
Ø	Ø	Ø	Ø	o. B.
Ø	+++	Ø	Ø	Extremer Grad von Hyperämie. Diffuse polynucleäre Infiltration der Rinde, das Mark frei
Ø	±	Ø	Ø	Hyperämie in der Umbauschicht
Ø	+++	Ø	+	Polymorphzelliges Markinfiltrat
Ø	+++	Ø	++	Atrophie der Glomerulosa. Hyper- ämie in der Umbauschichte. In der Fasciculata herdförmige Kernpoly- morphie. Markinfiltrat
Ø	+	Ø	Ø	Atrophie der Glomerulosa. Hyperämie in der Umbauschicht. Markinfiltrat
Ø	+++	Ø	+	Tubuläre Rindenzelldegeneration. Ödem und Hyperämie. Polymorph- zellige Infiltrate vorwiegend im Marke, reich an Eosinophilen. Das Mark breit

Tabelle 1.

Fortlauf. Zahl	Sekt.- Prot. Nr.	Alter	Todeskrankheit (pathologisch- anatomischer Hauptbefund)	Sonstige pathologisch- anatomische Befunde	Rindenlipoid	
					makro- skopisch	mikro- skopisch
20	146/29	22 Jahre	Scarlatina, Sepsis	Nephritis interstit. Herzmuskel- und Milznekrosen	Ø	Ø
21	191/31	24 „	Grippepneumonie	3 Monate nach einem Partus	—	++
22	13/31	30 „	Diphtheria laryn- gis descendens	Verblutung aus Arrosion der Anonyma in der Tracheotomie	Ø	Ø
23	146/31	33 „	Agranulocytose	—	+++ ?	Ø
24	33/30	33 „	Agranulocytose	Osteomyelitis chronica	—	Ø
25	55/29	39 „	Agranulocytose	—	—	+
26	400/31	40 „	Tonsillogene Sepsis	Krankheitsdauer nur 4 Tage!	Ø	Ø
27	140/31	41 „	Scarlatina puer- peralis	Nephritis interstit.	++	++
28	90/31	44 „	Akute Enterocolitis (Paratyphus B)	Alkoholische Fettleber	Ø	Ø
29	238/29	46 „	Agranulocytose	—	—	+++
30	875/28	47 „	Agranulocytose	Hämorrhagische Nephritis, Neben- niereblutungen	Ø	±±
31	453/28	49 „	Agranulocytose	Anämie	—	Ø
32	403/30	64 „	Akute Myelo- blastenleukämie	—	Ø	±
33	555/29	49 „	Akute Myelo- blastenleukämie	—	—	±

Kleinste Nekroseherde in der Rinde sind häufig festzustellen. Es ist nur darauf zu achten, daß auch postmortale Autolyse zum Verlust der Kernfärbbarkeit führt. Autolytische Veränderungen konnten jedoch an vorliegendem Material nur selten nachgewiesen werden, da in der

(Fortsetzung.)

Blut-pigment	Rund-zellherde	Fett-zellen	Regene-ration	Histologische Beschreibung in Schlagworten
Ø	++++	Ø	+++	In der Fasciculata ein kleines nekrotisches adenomartiges Regenerat. Polymorphzellige Infiltration in Glomerulosa und im Marke. Beginnende Aktivierung des perisuprarenalen Fettgewebes mit Myelo- und Erythropoese
Ø	+++	Ø	Ø	Vacuoläre Rindenzelldegeneration. Polymorphzelliges Infiltrat vorwiegend im Marke
Ø	+++	Ø	Ø	Hyperämie. Hochgradige Rinden-zelldegeneration mit kleinsten Nekrosen. Amitotische Rindenzellteilung in der Fasciculata
Ø	+	Ø	++	Ödem, Hyperämie. Vacuoläre Rinden-zelldegeneration. Beginnender regenerativer Umbau der Rinde mit ausgesprochener Kernpolymorphie
Ø	+++	Ø	Ø	Vacuoläre Rindenzelldegeneration. Infiltrate nur im Marke
Ø	Ø	Ø	Ø	Kleiner Blutungsherd in der Fasciculata. Mark sehr reichlich entwickelt. Rinde breit
Ø	Ø	Ø	+	Hyperämie. Umschriebene Kernpolymorphie in der Fasciculata
Ø	++++	Ø	++	Ausgesprochen polymorphzelliges Infiltrat an der Rindenmarkgrenze und im Marke
Ø	++	Ø	+++	Höchstgradiges Ödem. Vorgeschrittene Rindenverwerfung durch Regenerate (Zell- und Kernriesen). Infiltrate an der Rindenmarkgrenze
Ø	Ø	Ø	+	Das Mark sehr reichlich entwickelt, o. B.
Ø	+++	Ø	++	Multiple Blutungen in der Rinde. Markinfiltrat
Ø	+	+	+	Geringer Umbau in der Rinde. Die spärlichen Infiltratzellen stets im Vereine mit Fettzellen und Pigment
Ø	+++++	Ø	++	Dichte leukämische Infiltration von Rinde und Mark mit vorwiegender intracapillärer Anhäufung von Myeloblasten
Ø	+++++	Ø	Ø	Dichte leukämische Infiltration wie bei Fall 33

Regel die Obduktion wenige Stunden nach dem Tode vorgenommen wurde.

Besonders hervorzuheben ist das fast ausnahmslose Fehlen von Fettzellen mesenchymaler Herkunft. Nur in einem einzigen Falle

konnten neben spärlichen Infiltraten auch Fettzellen und blutpigmentbeladene Makrophagen festgestellt werden (Tabellenzahl 31). Es ist kaum daran zu zweifeln, daß sie hier nicht unter dem Einflusse der akuten Infektion entstanden sind, sondern bei dem 44jährigen Individuum ihre Entstehung einer vorangegangenen Schädigung verdanken.

Unter die akuten Infektionen habe ich auch eine Reihe von Fällen sog. „Agranulocytose“ eingereiht, da soviel festzustehen scheint, daß letzten Endes die septische Komplikation das Krankheitsbild führend beherrscht, wenn auch über ihre Entstehung noch keine Klarheit besteht. Es ist dabei für vorliegende Fragestellung ohne Belang, ob man mit *Zikowsky* eine primäre Sepsis annimmt, die den granulopoetischen Apparat schädigt oder einen eigenen Erreger, eine vorangegangene anderweitige Schädigung oder konstitutionelle Minderwertigkeit annimmt, auf den sich eine Sepsis aufpfropft. Mangels der Granulocyten fehlt jedenfalls eine Abwehrmöglichkeit des Organismus und ermöglicht die sekundäre Sepsis aus allen möglichen Eintrittspforten. Aus den gleichen Gründen sind in die Tabelle auch 2 Fälle von akuter Myeloblastenleukämie angeführt, ohne daß damit zu der strittigen Frage Stellung genommen werden soll, ob diese Krankheit nur eine Sonderform der Sepsis darstellt oder als die akute Form der chronischen Leukämie anzusehen ist. Auch hier gehört ja die septische Komplikation zur Regel. Dagegen werden die chronischen Leukämien nicht unter die Fälle mit chronischer infektiöser Schädigung aufgenommen, trotzdem man irgendeinen chronischen Reizfaktor, vielleicht auch einen noch unbekannten infektiösen Reiz für ihre Entstehung ursächlich verantwortlich machen kann. Sie werden in der Tabelle 3 (andere Krankheiten) angeführt.

Betrachten wir nun eingehender die zytologisch-morphologische Natur der Rundzellherde, so können wir feststellen, daß den eingehenden Untersuchungen von *Paunz* über diese Thema nur einige Ergänzungen und andere Deutungen gleicher Bilder hinzugefügt werden können. Bereits in einer früheren Arbeit habe ich mich mit den Ausführungen von *Paunz* in bezug auf die Knochenmarksbildung in der Nebenniere beschäftigt. Mit *Paunz* teile ich die Meinung über die Ableitung aller Zellformen der Rundzellenherde aus dem aktivierten reticulo-endothelialen Apparat, der Plasmazellen, Monocyten, Makrophagen, Fibroblasten und lymphoide Zellen zu liefern imstande sind. Während jedoch *Paunz* nur die Entwicklung in *einer* Richtung für möglich hält, den Stammzellen jedoch die Möglichkeit zu einer Differenzierung in der Reihe der Leucocyten und Erythrocyten abspricht, konnte ich mit großer Wahrscheinlichkeit den Nachweis führen, daß auch echtes Knochenmarkgewebe, örtlich oder diffus, aus den gleichen Stammzellen hervorgehen kann, einschließlich der Megakaryocyten und Fettzellen. Die Frage der Fettzellentstehung wird von *Paunz* nur kurz gestreift und als Fettresorption von Makrophagen gedeutet. Gegenteiler Ansicht bin ich über die *Form* der Stammzelle. Während *Paunz* die lymphoide Zellform als gealterte und geschrumpfte Zelle aus den Makrophagen nach erfüllter Funktion hervorgehen läßt, bin ich der Meinung, daß die lymphoide Zelle die Stammzelle *kat exochen* darstellt, nach vorangegangener Ablösung und Abrundung aus dem retikulären und endothelialen

Zellverbände. Dabei geht deren Entwicklungsmöglichkeit nach jeder Richtung. Es hängt nur von der Reizart, Reizstärke und Reizdauer ab, was für Zellen aus dem unter der Reizwirkung aktivierten Mesenchym hervorgehen.

Einen ganz eigenen Standpunkt über die Natur der Rundzellherde vertritt *Costa*. Nach diesem Autor sind die Rundzellen weder Lymphocyten, noch Plasmazellen, noch Histiocyten, noch Sympathicusbildungszellen, sondern ein Zelltyp *sui generis*, deren Aufgabe mit der inneren Sekretion zusammenhänge.

Im Gegensatz zu *Paunz*, der an seinem großen Materiale nur einmal bei einer Pyämie oxydasepositive Zellen in der Nebenniere feststellen konnte, fand ich ausgesprochen leukozytäre Infiltrate bei akuten Infektionen nicht ganz selten. Das mag, wie bereits erwähnt, am Materiale liegen. Sichere polynukleäre Leukocyteninfiltration fand ich bei den Fällen 8, 14 und 19, also bei 3 unter 17 [Nebennieren mit Rundzellherden bei akuten Infektionen (2 Diphtherie, 1 Scharlach), wobei bei einem Scharlachfall besonders augenfällig eosinophile Leukocyten in Erscheinung traten.

c) Subakute und chronische Infektionen.

Ein ganz anderes Bild finden wir bei den subakuten und chronischen Infektionen. Nur wenige Fälle (14 unter 71) können hier festgestellt werden, wo Rundzellenherde überhaupt fehlen. Ein anderes Bild entsteht auch deshalb, weil wir in dieser Gruppe die Infiltrate sehr häufig mit Fettzellen und Blutpigment vergesellschaftet finden können. Es ist festzuhalten, daß sich *niemals* Fettzellen *ohne* Rundzellenherde finden, gewiß ein Beweis für einen ursächlichen Zusammenhang. Hier überwiegt auch bereits die Regeneration über degenerative Veränderungen an den Rindenzellen. Höchste Grade, die ich als regenerativen adenomatösen Rindenumbau bezeichnen möchte, kommen nicht selten zur Beobachtung. Dabei ist die normale Rindenschichtung ganz verloren und durch Regeneratbildungen ersetzt, die sich in ihrer äußeren Form nur durch den Mangel eines trennenden und umgebenden Bindegewebes von den Regeneraten in der Leber, etwa bei chronischer Leberatrophie unterscheiden. Nicht ganz selten können wir auch den Vermerk einer weniger oder weiter vorgeschrittenen Organ- und Rindenatrophie machen, Stufen, die bereits zu dem höchsten Grade der Organatrophie überleiten. Es sind ausschließlich Gradunterschiede in den gestaltlichen Veränderungen dabei festzustellen, aber keine Artunterschiede.

Je nach Dauer der infektiös-toxischen Einwirkung und dem Grade schwankt der Lipoidgehalt der Rindenzellen. Sowohl vollkommener Lipoidschwund als höchste Grade eines Lipoidreichtums können beobachtet werden.

Weiter wäre zu erwähnen, daß sich Fettzellen bereits viel reichlicher finden als im vorigen Abschnitt. Besonders eindrucksvolle Beobachtungen seien nachfolgend kurz angeführt.

Tabelle 2. *Subakute und*

Fortlauf. Zahl	Sekt.- Prot. Nr.	Alter (Jahre)	Todeskrankheit (pathologisch- anatomischer Hauptbefund)	Sonstige pathologisch- anatomische Befunde	Rindenlipoid	
					makro- skopisch	mikro- skopisch
34	161/31	10	Subakute Glomerulonephritis	Bronchopneumonie Anämie	—	++
35	145/30	18	Subakute Myelo- blastenleukämie	Anaemia gravis	—	+++
36	610/30	18	Chronische Streptokokken- sepsis	Anaemia gravis	—	±
37	138/31	20	Phthisis cavernosa pulmonum	Erysipel, Tuber- culosis intestini	++?	Ø
38	394/31	24	Phthisis cavernosa pulmonum	Tuberculosis intestini	—	Ø
39	143/31	26	Phthisis cavernosa pulmonum	Tuberculosis intestini et peritonei	—	Ø
40	736/30	20	Chronisches Pleuraempyem	Allgemeine Amyloidose	—	—
41	836/30	28	Chronische Pankreatitis	Exzessive Fett- leber	++	+++
42	170/31	28	Phthisis cavernosa pulmonum	Tuberculosis intestini	+++	— ++
43	459/29	29	Subakute Septicopyämie	Thymom	—	+
44	760/28	29	Phthisis cavernosa pulmonum	Allgemeine Amyloidose	Ø	Ø
45	665/29	30	Septicopyaemia post abortum	Postendokarditi- sches Mitral- und Aortenvitium	Ödem Ø	Ø
46	89/31	31	Lungenembolie intra partum	Phthisis pulmonum cavernosa Tuberculosis intestini	+++	+++
47	35/30	31	Cholangitische Lebercirrhose vom Typus Hanot	Nebennieren- atrophie	Ø	Ø

chronische Infektionen.

Blut-pigment	Rundzell-herde	Fettzellen	Regene-ration	Histologische Beschreibung in Schlagworten
Ø	±	Ø	Ø	Hyperämie in der Umbau-schichte. Degeneration der Glomerulosa
Ø	Ø	Ø	Ø	Mark- und Rindenhyperplasie. Rinde vom Fasciculatotypus. Keinerlei leukämische Infil-tration
Ø	Ø	Ø	++	Degeneration vorwiegend der Zona reticularis mit Dissozia-tion der Zellen. Mäßige Fasci-culataregeneration
Ø	±	Ø	Ø	Höchstgradiges Ödem und Hyperämie
Ø	Ø	Ø	++	Degeneration der Glomeru-losa. Im serös-atrophischen umgebenden Fettgewebe Pig-mentablagerungen
++	++	Ø	+	Ödem und vorgeschrittene Rindenzelldegeneration mit kleinen Nekrosen
Höchster Grad von Nebennierenamyloidose mit fast restloser Rindenatrophie von der nur kümmerliche Glomerulosaresten erhalten. Das Mark breit und anscheinend unverändert (kein Morbus Addisonii)				
Ø	±	Ø	+	Geringe Regeneration in der Fasciculata mit Kernpolymor-phie
Ø	+	Ø	±	Hyperämie. Geringes Infiltrat nur im Marke. Beginnende Kernpolymorphie in der Rinde
Ø	++	Ø	++	Die Infiltrate an der Rinden-markgrenze polymorphzellig. Kernpolymorphie und kleine Regenerate in der Fasciculata
Ø	++	++	Ø	Hochgradige Amyloidose. Von der Rinde nur Glomerulosa-resten erhalten. Das Mark breit. Im Amyloid noch die an Fettzellen gebundenen In-filtrate deutlich sichtbar
++	++++	++	++	Rinden- und markreich. Infil-trate vorwiegend Rinde, fast überall in Verbindung mit Pigment und Fettzellen. Mäßi-ger Rindenumbau
+	++++	+++	+++	Hochgradiger Rindenumbau mit kleiner fibröser Narben-bildung. In der Rinde ein großer Herd von Lipoidphago-cyten mit Cholesterintafeln und Fremdkörperriesenzellen
Ø	++	+	±	Hochgradige Rindenatrophie. Auch die Glomerulosa pig-mentiert

Tabelle 2.

Fortlauf. Zahl	Sekt.- Prot. Nr.	Alter (Jahre)	Todeskrankheit (pathologisch- anatomischer Hauptbefund)	Sonstige pathologisch- anatomische Befunde	Rindenlipoid	
					makro- skopisch	mikro- skopisch
48	401/29	31	Chronisch rezidi- vierende Glome- rulonephritis mit Nierenschumpfung	Herzhypertrophie Urämie	—	—
49	823/30	32	Phthisis cavernosa pulmonum	Beinahe völlige doppelseitige Neben- nierenverkäsung ohne Morbus Addisonii	—	—
50	270/30	34	Hämorrhagische Aleukie	Tonsillitis necrotisans Anaemia gravis	Ø	+++
51	421/30	34	Chronisch rezidi- vierende Glome- rulonephritis mit Nierenschumpfung	Herzhypertrophie Ausgesprochen viriler Habitus	+++	+++
52	184/31	34	Atrophische Lebercirrhose	Ikterus. Neben- nierenatrophie	—	+
53	216/30	36	Lymphogranulo- matose	Lungengangrän Anämie	Ø	±
54	208/31	37	Endocarditis ulcerosa lenta (gonococciga)	Krankheitsdauer 1 Jahr	+	+
55	893/29	37	Echinococcus alveolaris der Leber	Verschuß der Vena cava inferior und der Lebervenen	+++	+++
56	23/31	40	Chronisch rezidi- vierende Glome- rulonephritis	Herzhypertrophie. Pneumonia crou- posa	Ödem	Ø
57	21/31	40	Chronisch rezidi- vierende Glome- rulonephritis	Cor permagnum Endokarditis Bronchopneumonie	+++	+++
58	163/31	43	Mesaortitis luica Aortenaneurysma Aorteninsuffizienz	Lungeninfarkte	++++	+++++
59	155/31	45	Postnephritische Nierenschumpfung	Scharlachnephritis im 4. Lebensjahr Keine Herzhyper- trophie!	+++	+++
60	856/30	46	Scarlatina Sepsis Erysipelas migrans	In der Leber zahl- reiche gewächsför- mige Infiltrate mit Gallengangs- sprossung	Ø	+
61	958/28	46	Phthisis cavernosa pulmonum	Vollständige Ver- käsung einer Neben- niere	++++	+++++

(Fortsetzung.)

Blut- pigment	Rundzell- herde	Fettzellen	Regene- ration	Histologische Beschreibung in Schlagworten
Fast vollständige Nebennierennekrose mit Erhaltung geringer Rindenreste und Zerstörung des Markes. Schwere Hyalinose der Arteriolen				
Fast totale Nebennierenverkäsung mit Erhaltung spärlicher Rindenzellreste				
Ø	Ø	Ø	+	Ohne Besonderheiten
Ø	+	+	++	Hochgradige Hyperämie. Infiltratzellen an Fettzellen gebunden
Ø	++++	Ø	++	Rindenatrophie. Markhyperplasie. Infiltrate nur im Marke
Ø	Ø	Ø	Ø	Breites Mark. Sonst o. B.
Ø	++	Ø	++	Glomerulosaregeneration. Infiltrate nur Rindenmarkgrenze
±	++	Ø	+	Hochgradigste Organatrophie stellenweise mit Fibrose der Rinde
++	++++	++	++	Degeneration der Rindenzellen. Infiltrate polymorphzellig, Rinde und Mark. In der Rinde an Fettzellen gebunden
+	++++	Ø	+++	Vacuoläre Fasciculatadegeneration mit kleinen Nekroseherden. Mark breit. Infiltrate vorwiegend im Marke, uniform
+	++++	Ø	++++	Adenomatöser Rindenumbau. Infiltrate nur Mark
+	++.	+++++	+++	Ausgesprochener Rindenumbau. Mark sehr breit
+++	+++++	++	++	Lipoid nur inselförmig in Fasciculataregeneraten. Infiltrate in der Rinde oft mit Fettzellen und Pigment kombiniert, polymorphzellig. Besonders starkes Markinfiltrat
+	+++	Ø	++	Rinde sehr lipoidreich, mäßiger Umbau. Infiltrate an der Rindenmarkgrenze

Tabelle 2.

Fortlauf.-Zahl	Sekt.-Prot. Nr.	Alter (Jahre)	Todeskrankheit (pathologisch-anatomischer Hauptbefund)	Sonstige pathologisch-anatomische Befunde	Rindenlipoid	
					makroskopisch	mikroskopisch
62	742/30	47	Bronchiectasien, Pleuraempyem	Coronarsklerose, Myofibrosis cordis, Pariethromben. Vollständiger Infarkt einer Niere	Ø	Ø
63	265/31	48	Lungengangrän aus lenteszierender Pneumonia crouposa	—	—	±
64	312/31	48	Typhus abdominalis	Krankheitsdauer angeblich 2 Wochen. Pathologisch-anatomisch nur geringe Darmveränderung. Klinisch peritoneales Bild	Ø	Ø
65	159/31	48	Meningitis purulenta aus Otitis media	Wiederaufflackernde Endokarditis	Ø	+
66	399/31	49	Pneumonia crouposa	Übergang in Abszedierung	Ø	Ø
67	254/31	50	Postpneumonische Pneumokokkenmeningitis	Arteriosklerose	+	+
68	763/27	51	Miliartuberkulose	Vollständige Verkäsung der einen, beinahe vollständige d. anderen Nebenniere. Kein Morb. Addisonii	—	—
69	39/31	52	Phthisis cavernosa pulmonum	Larynx-tuberkulose, Prostatatuberkulose	Ø	Ø
70	116/31	53	Typhus abdominalis	Gastro-, Jejuno-, Ileo-, Colotyphus	Ø	Ø
71	147/31	54	Akute Leberatrophie	Mesaortitis luica	++++	++++
72	437/30	54	Hypernephroides Carcinom der Niere	Lebercirrhose	++	++
73	425/30	56	Agranulocytose	Tuberkulöse Pyonephrose	Ø	±

(Fortsetzung.)

Blut-pigment	Rundzell-herde	Fettzellen	Regene-ration	Histologische Beschreibung in Schlagworten
+	++++	Ø	Ø	Atrophie der Glomerulosa. Degeneration der Fasciculata. Hyperämie. Mark- und Rindeninfiltrate
Ø	+++	+	+++	Hochgradige Glomerulosa-atrophie. Vorgeschrittener Fasciculataumbau. Nur polymorphes Markinfiltrat
+	+++++	+++++	+	Stärkste Infiltration von Rinde und Mark (Epinephritis!). Zellmark in organoide-m Aufbau
+	++	+++	+	Glomerulosaatrophie. Infiltrate nur im Vereine mit Fettzellen in der Fasciculata. Größere Fettzellverbände.
+	+	+	+++	Wenig Regeneration
Ø	+++	Ø	+++	Hyperämie und Ödem. Mittelgradiger Rindenumbau. Infiltrate an Fettzellen gebunden
Fast vollständige Nebennierenverkäsung mit Erhaltung spärlicher Rindenreste				
Ø	+++	Ø	Ø	Glomerulosaatrophie. Degeneration der Fasciculata. Polymorphe Infiltrate vorwiegend im Marke
++	+++	++	++	Hyperämie und Ödem. Vacuoläre Fasciculatadegeneration. Neben Rindeninfiltraten und Fettzellen ausgesprochene „Typhusknötchen“
Ø	+	Ø	++++	Vorgeschrittener Rindenumbau. Nur vereinzelt kleine Rindeninfiltrate
+++	++	+	++	Hyperämie. Mittelgradiger Umbau. Infiltrate an Rindenmarkgrenze
+	+++	++	++	Glomerulosaatrophie mit vorwiegender Infiltration in diesem Bereiche. Mäßige Fasciculataregeneration. Fettzellen ebendort

Tabelle 2.

Fortlauf. Zahl	Sekt.- Prot. Nr.	Alter (Jahre)	Todeskrankheit (pathologisch- anatomischer Hauptbefund)	Sonstige pathologisch- anatomische Befunde	Rindenlipoid	
					makro- skopisch	mikro- skopisch
74	801/30	56	Subakute Leber- atrophie	Herzhypertrophie, Arteriosklerose	—	+
75	154/31	56	Cholangitis puru- lenta, Perikarditis	Chronische Chole- cystitis, Pons- blutung	Ø	Ø
76	157/31	56	Carcinoma bronchi	Bronchostenose. Abszedierende Pneumonie	+	+
77	1472/30	57	Pneumonia crou- posa	Cholangitische Lebercirrhose	+++	++++
78	586/28	57	Lymphknoten- tuberkulose. Kon- glomerattuberkel im Gehirn und Nebennieren	Kein Addison	Ø	Ø
79	778/30	58	Carcinoma der Gallenblase	Lebercirrhose, Mesaortitis luica, Nebennierenade- nom, Struma	++++	+++++
80	454/29	58	Chronische Chol- angitis, Sepsis	Endokarditis	—	±
81	168/31	58	Carcinoma bronchi	Pneumonische Karnifikation. Perikarditis, Lebercirrhose, Hämosiderose	—	±
82	869/30	59	Phthisis pulmonum cavernosa	Nebennieren- verkäsung. Kein Morbus Addison	—	+++
83	916/30	59	Carcinoma bronchi	Karnifikation der Lunge. Arteriosclerosis gravis	—	++
84	129/31	60	Mesaortitis luica. Aortenaneurysma	Anämie	+++	+++

(Fortsetzung.)

Blut- pigment	Rundzell- herde	Fettzellen	Regene- ration	Histologische Beschreibung in Schlagworten
+++	+++	+++	+	Hochgradige (autolytische) Rindendegeneration. Allgemeine Organatrophie. Sehr reichlich polymorphe Infiltrate mit Fettzellen in der Fasciculata
Ø	++++	±	++	Hyperämie. Rindendegeneration und Rindennarben. Infiltrate in Mark und Rinde mit zahlreichen Leukocyten
++	+++	Ø	+	Rinde wenig umgebaut. Markreich. Infiltrate polymorph, an Rindenmarkgrenze meist mit Pigment
+	++	++	+++++	Adenomatös-hyperplastischer Rindenumbau. Infiltrate in der Rinde an Fettzellen gebunden
Ø	+++	+	—	Verkäsung der Nebennieren mit Erhaltung kleiner Rindenreste, die diffus infiltriert und kleine Fettzellherde aufweisen
Ø	Ø	Ø	+++	Rindenumbau. Im großen Adenom zentrale Hyalinisierung und Blutung. Knochenbildung und typisches Knochenmark
++	+++	+	+++	In den Regeneraten deutliche Kernpolymorphie. Die Infiltrate meist mit Pigment und Fettzellen verbunden, vorwiegend Rinde
++++	++	Ø	++	Hyperämie. Atrophie der Rinde. Polymorphie der Markzellen. Infiltrate in Mark und Rinde
Ø	±	±	Ø	Frischere Verkäsung. Im erhaltenen Rindenrest vereinzelte Fettzellen und Infiltrate
Ø	++	+	++++	Krebsmetastasen. In der übrigen Nn. die Rinde mit Kernpolymorphie umgebaut. Markreich. Infiltrate Rindenmarkgrenze
++++	+++	±	+++	Ausgesprochener adenomatöser Rindenumbau. Rindeninfiltrat. Ein adenomatöses Regenerat nekrotisch und leukocytär infiltriert

Tabelle 2.

Fortlauf. Zahl	Sekt.- Prot. Nr.	Alter (Jahre)	Todeskrankheit (pathologisch- anatomischer Hauptbefund)	Sonstige pathologisch- anatomische Befunde	Rindenlipoid	
					makro- skopisch	mikro- skopisch
85	517/29	60	Subakute Nephritis	Lebercirrhose	—	++
86	887/29	60	Lungenembolie	Bronchopneumonie	Ø	+
87	183/31	60	Phthisispulmonum cavernosa	Pneumonische Karnifikation	++	++
88	365/31	60	Carcinoma ventri- culi	Peritonitis puru- lenta aus perfor. choolangitischen Leberabscessen. Arteriosklerose	++	±±
89	42/31	62	Proliferierende aerogene tuber- kulöse Super- infektion	Kavernenbildung. Pneumonische Streuung	Ø	+
90	730/27	62	Lymphogranulo- matosis	—	±	±
91	755/30	63	Lenteszierender Typhus abdomi- nalis	Hämolytische Anämie mit Ikterus. Hämosiderose	+++	+++
92	339/31	64	Carcinoma bronchi	Lebercirrhose	+++	+++
93	175/31	65	Gallengangs- carcinom bei Lebercirrhose	Herzfehler nach Klappenentzündung. Wiederauf- flackernde Endokar- ditis, Bronchiek- tasien	—	+
94	178/31	65	Haemorrhagia cerebri	Mesaortitis luica, Aortenaneurysma, Concretio cordis, Arteriosklerose	Ø	±
95	176/31	66	Lungenembolie	Postpneumonische Karnifikation.	+++	++
96	894/30	66	Lebercirrhose	Lungenemphysem. Kleine Nebennieren	+++	+++
97	53/31	67	Pneumonia crou- posa	Pfortader- thrombose, Nebennieren- „adenome“ Lebercirrhose, Arteriosklerose, Herzhypertrophie	++	±

(Fortsetzung.)

Blut-pigment	Rundzell-herde	Fettzellen	Regene-ration	Histologische Beschreibung in Schlagworten
Ø	+	Ø	+	Die Rinde atrophisch von wechselndem Lipoidgehalte
Ø	+++	Ø	+++	Starker Rindenumbau. Polymorphzellige Infiltration nur in der Rinde
Ø	+	Ø	++	Infiltrate an der Rindenmarkgrenze. Degeneration und mäßige Regeneration der Fasciculata
Ø	++	Ø	+++++	Schwerste Hyalinose der Arteriolen in der Kapsel. Adenomatöser Rindenumbau und Rindenzelldegeneration. Infiltrate nur im Mark
++	+++++	+	+++	Starker Rindenumbau. Hyperämie. Die Infiltrate vorwiegend in der Rinde
Ø	+	Ø	Ø	Hyperämie. Mäßige Rinden-zelldegeneration
+	++	+	++	Glomerulosadegeneration. Rindeninfiltrat polymorph mit Fettzellen verbunden.
+	++	±	+++++	Vorwiegend Markinfiltrat. Adenomatöser Rindenumbau. Kleine Krebsmetastasen.
+++++	+++++	+++++	+++++	Wenig Infiltrat in der Rinde. Markreich
+++++	+++++	+++++	+++++	Kleine Krebsmetastasen. Adenomatöser Rindenumbau. Infiltrate mit Fettzellen und Pigment nur Rinde
+++++	+++++	Ø	+	Hochgradige Rindenatrophie mit wenig Regeneration. Mark und Rindeninfiltrat
+	+++++	+++++	++	Rindenatrophie mit mäßiger Regeneration. Mark- und Rindeninfiltrat. Mark breit
Ø	+	Ø	+++	Hochgradige Rindenatrophie mit adenomatöser Regeneration. Postmortale Autolyse
+	+++++	Ø	++	Multipelste anämische Rindennekrosen mit Hämorrhagien. Degeneration der Glomerulosa. Infiltrate vorwiegend Rinde, polymorph

Tabelle 2.

Fortlauf. Zahl	Sekt.- Prot. Nr.	Alter (Jahre)	Todeskrankheit (pathologisch- anatomischer Hauptbefund)	Sonstige pathologisch- anatomische Befunde	Rindenlipoid	
					makro- skopisch	mikro- skopisch
98	897/30	67	Lebercirrhose	Kleine plumpe Nebennieren	++	++++
99	908/30	69	Beiderseitige Nebennieren- blutung. Endo- carditis verrucosa	Arteriosklerose, Schenkelhals- fraktur	—	±
100	60/30	71	Hämolytische Anämie	Arteriosklerose, Hämosiderose	+	+
101	148/31	72	Lungengangrän	Lebercirrhose, Mesaortitis luica	Ø	Ø
102	149/31	72	Postpneumonische Pneumokokken- meningitis	Magenkrebs. Chole- cystolithiasis	+	+
103	886/30	74	Bronchopneumonie	Senile Osteoporose, Spontanfrakturen, Arteriosklerose, Nebennieren- „adenome“	++++	++++
104	188/31	78	Phlegmonöse Appendicitis. Peritonitis	Mesaortitis luica, Arteriosklerose, Mastdarmkrebs	+++	+++

Fall 10 (Tabellenzahl 46). 31jährige Patientin J. D., am Ende des 8. Monatses Einleitung der Schwangerschaftsunterbrechung wegen kaverner Lungenphthise. Während der Entbindung plötzlicher Tod.

Obduktion (Sekt.-Prot. Nr. 89/31):

Embolie der Arteria pulmonalis im Hauptstamme durch einen zusammengeknäulten Embolus mit einem daumendicken Kopfteil (etwa dem Kaliber der Vena hypogastrica entsprechend) mit bleistiftdicken verzweigten Ausläufern. Embolusquelle nicht feststellbar (vollständige Thrombenablösung).

Derbe Pleuraschwarte über der ganzen linken Lunge mit Einlagerung zahlreicher hanfkorngroßer Tuberkel. Pleurale Kappe über der rechten Oberlappenspitze. Fibröse Induration der linken Oberlappenspitze mit Bronchiektasien. Über wahußgroße gereinigte Kaverne in der Spitze des linken Unterlappens. Frischere bronchogene produktive Dissemination in allen Lungenabschnitten. Zahlreiche tuberkulöse Geschwüre im Blind- und aufsteigenden Dickdarm.

Fettige Degeneration des Herzmuskels. Erweiterung der Herzhöhlen. Plumpe lipoidreiche Nebennieren.

Histologische Untersuchung der Nebennieren. Lipoidreiche Rinde durch Regenerate umgebaut; nirgends normale Rindenschichtung deutlich. Zwischen den Regeneraten kleine bindegewebige Narben und sehr reichlich Rundzellherde, wenig Blutpigment in Phagocyten. Rundzellherde auch reichlich im breiten Markabschnitt. Fast überall die Rindenzellen auseinandergedrängt durch Fettzellverbände nach Art eines Fettmarkes mit in den Knotenpunkten des Reticulums liegenden kleinen

(Fortsetzung.)

Blut-pigment	Rundzell-herde	Fettzellen	Regene-ration	Histologische Beschreibung in Schlagworten
+	+++	+++	++++	Hochgradige Atrophie der Rinde mit adenomatöser Regeneration und Kernpolymorphie. Infiltrate mit Fettzellen verbunden in der Rinde. Mark breit
+	+++	++	Ø	Fast vollständige Infarktnekrose der Nebenniere. Thrombose der Markvenen. Im Rindenrest kleine Nekrosen
+	++++	Ø	Ø	Atrophie der ganzen Nebenniere, besonders der Glomerulosa mit Fibrose. Mark- und Rindeninfiltrat polymorph
+	++	+	++	Mäßiger Rindenumbau. Mark breit
±	+++	++	++	Rindenatrophie, Degeneration und Umbau. Kokkenembolien (agonal). Mark breit
+	+++	+	+++	Hochgradige Glomerulosa atrophie. Kleine Fasciculata nekrosen und adenomatöser Umbau. Rinden- und Markinfiltrate polymorph
Ø	++	++	+++	Rindenumbau. Kapselverdickung. Infiltrate nur Rinde mit Fettzellen. Mark breit

Anhäufungen lymphoider Zellen. Bei stärkerer Vergrößerung deutliche Vielgestaltigkeit der Zellen, besonders dort, wo sie in intrakapillärer Lagerung aus dem sich abrundenden Gefäßendothel hervorzugehen scheinen. Hier und da ein ausgesprochener Erythroblast. An einer Stelle in der Rinde, von deren Zellen deutlich nach Form und Lagerung verschieden, ein etwa erbsengroßer Herd von histiozytären Lipoidphagocyten. Trotzdem die Zellen ebenso wie die benachbarten Rindenzellen ein feinwabiges Protoplasma besitzen, bedingt durch ihren sudanfärbbaren Lipoidgehalt, sofort sichtbar, daß sie nicht aus Rindenzellen hervorgegangen sein können. Die Kerne wesentlich kleiner, etwas chromatinreicher und ohne deutliches Kernkörperchen. Auch die Lagerung der Zellen zueinander regellos, nirgends zu Säulen angeordnet. Zwischen ihnen reichlich Cholesterintafeln und diesen angelagert Fremdkörperriesenzellen. Entsprechend den auch sonst feststellbaren Narben kann geschlossen werden, daß hier ein Teil der lipoidreichen Rinde zugrunde gegangen ist und das freigewordene Lipoid von Histiocyten aufgenommen wurde (Abb. 13).

Wir sehen somit an den Nebennieren vorliegenden Falles ein Nebeneinander von Rindenuntergang und Ersatz als Folge einer chronisch-toxischen Einwirkung, sowie eine starke Aktivierung des reticulo-endothelialen Apparates am Orte der Reizeinwirkung. Ursächlich dürfte eine tuberkulotoxische Schädigung in Betracht kommen. Die Veränderungen an den Nebennieren bei Tuberkulose wurden eingehend von

Kjyokawa studiert. Unter dem Einflusse der Gravidität sehen wir im Gegensatz zu jenen Fällen, die ihrer Tuberkulose erlegen sind, einen beträchtlichen Lipoidbestand in der Rinde. Möglicherweise könnte für Entstehung der Thrombose ein Tonusverlust der Gefäßwand unter der Funktionsbeeinträchtigung der Nebennieren verantwortlich gemacht werden.

Fall 11 (Tabellenzahl 59). 45jährige Patientin E. B., im 4. Lebensjahr Scharlach mit Nephritis, litt seither an Albuminurie. Als Schwester eines Arztes stets ärztlich

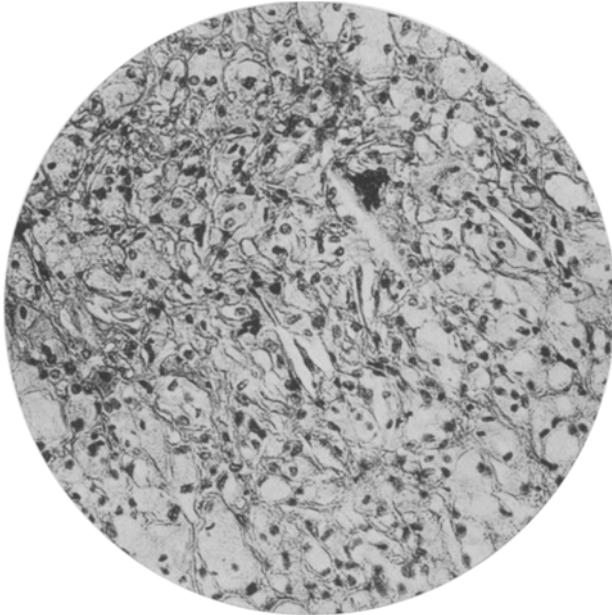


Abb. 13. Lipoidphagocytenherd mit Cholesterintafeln und Fremdkörperriesenzellen.
Vergr. 220fach.

gut beobachtet. In den letzten Jahren Zunahme der Beschwerden von seiten der Nieren. Patientin lag auch mit der Diagnose: sekundäre Schrumpfniere einige Zeit auf der Klinik Prof. *Wenkebach*. Nach vorübergehender Besserung wieder die gleichen Beschwerden. Blutdruck 160 mm Hg. Rest N 167 mg⁰/₁₀₀. Hochgradige Anämie. Tod unter urämischen Symptomen.

Obduktion (Sekt.-Prot. Nr. 155/31):

Ödem der Ligamenta aryepiglottica. Schiefriige Induration mit centraler Verkreidung der linken Oberlappenspitze. Flächenhafte Verwachsung der Pleurablätter über der linken Lunge. Lungenödem. Herz wenig vergrößert, rechte Kammer erweitert, linke kaum hypertrophisch. Kammerwanddicke hier 12 mm, Herzgewicht 300 g. Weder zentrale noch peripherische Arteriosklerose. Nieren hochgradig verkleinert, Gesamtgewicht 120 g. Oberfläche gleichmäßig granuliert, die Granula blaßgelblich, Rinde hochgradig verschmälert. *Leber* kleinfleckig verfettet. Milz klein, derb, gestaut, 90 g. In der nicht verdickten Gallenblase zahlreiche Cholesterin-Pigmentsteine. Akutes Hirnödem. Hirnarterien zartwandig. Hochgradige

allgemeine Blutarmut. Deutlicher ammoniakalischer Geruch bei Eröffnung der Körperhöhlen.

Nebennieren groß, sehr lipoidreich. Rinden schmal. Mark breit.

Histologischer Befund. Niere: Typische Veränderungen der vorgeschrittenen nephritischen Schrumpfung ohne frisch entzündliche Erscheinungen. Jedes Granulum an der Oberfläche einem Komplex stark erweiterter gerader Kanälchen entsprechend. Kapsel mit der Nierenoberfläche verwachsen, mit zahlreichen von der Kapsel in die Rinde einsproßenden Gefäßen. Reichlich Rundzellherde in den Narbenbezirken. Arteriolen vorgeschritten sklerotisch. Die wenigen erhaltenen Glomeruli sehr groß, ohne entzündliche Zellvermehrung.

Die lipoidreiche Rinde der *Nebennieren* im Verhältnis zur Markzone schmal, besonders atrophisch die Glomerulosa mit kleinster fibröser Narbenbildung, Fasciculata regenerativ umgebaut. Die schmale Reticularis nur wenig pigmentiert. Zwischen den Fasciculatazellen überall Fettzellverbände, viel reichlicher als lymphoidzellige Infiltrate. Auch das Mark frei von Rundzellherden. Die breite Markzone mit ausgesprochener Vielgestaltigkeit ihrer Zellen, wobei besonders zahlreiche Zellriesen mit chromatinreichen Riesenkernen in bizarren Formen auffallen, ähnlich jenen, die bei chromaffinen Markgewächsen so häufig sind.

Die infektiös-toxische Einwirkung auf die Nieren und auch auf die Nebennieren ist hier genau zeitlich begrenzt und liegt lange Zeit vor dem Eintritt des Todes, Dementsprechend an den Nebennieren nur Veränderungen älteren Bestandes. Die seinerzeitige Aktivierung des Mesenchyms als Reizfolge zeigt sich nur in der Anwesenheit reichlicher Fettzellverbände unter Zurücktreten anderer Zellformen. Der hohe Blutdruck findet in der breiten Markzone mit Wucherung ihrer Zellen seinen morphologischen Ausdruck. *Bemerkenswert ist das Fehlen einer Herzhypertrophie trotz sichergestellter nephritischer Nierenschrumpfung*, also Blutdrucksteigerung und Reizeinwirkung auf den Herzmuskel durch Hyperadrenalinämie in reiner Form.

Fall 12 (Tabellenzahl 60). Der vor 6 Jahren tonsillektomierte 44jährige Patient V. L. Ende 1930 mit Kieferhöhleneiterung erkrankt. Im Anschluß an eine Punktion der Kieferhöhle Epistaxis und *Belloquesche* Tamponade. 5 Tage darauf Beginn eines Scharlachs. Starke Leberschwellung. Auftreten eines Erysipels nach glutealer Transpulmineinspritzung. Tod am 14. Tage nach Auftreten des Scharlachs.

Obduktion (Sekt.-Prot. Nr. 856/30):

Scarlatina, Sepsis mit sehr beträchtlicher Vergrößerung der Milz ($20 \times 13 \times 5$ cm, 830 g schwer). Pulpa graurot erweicht. Außerordentlich starke Vergrößerung der derben glatten, hellgelben, plumprandigen Leber, 4520 g schwer. Am Schnitt Zeichnung verwaschen. Auf Ober- und Schnittfläche sehr zahlreiche, ziemlich scharf rundlich begrenzte weiße, linsen- bis kirschengroße Herde. *Nieren* stark vergrößert, saftreich, Rinde verwaschen, Glomeruli deutlich geschwollen, Rinde rot gestreift, an der Oberfläche verwaschene Blutpunkte sichtbar. Rechte Niere außerdem an der Oberfläche mit eigenartiger Fleckung in Form scharf begrenzter gelblicher, runder Herde.

Herz in allen Abschnitten stark erweitert, linke Kammer hypertrophisch, Herzmuskel schwerst degeneriert, besonders an linker Kammer hellgelb gefleckt (Nekrosen?). Subendokardiale Blutungen. Lungenemphysem.

Laryngitis. Katarrhalische Geschwürbildung im Bereiche der Glottis vocalis. Retrotonsillärer linksseitiger (streptokokkenführender) Absceß. Nebenhöhlen frei. Akutes Hirnödem. Starke Schwellung und sulziges Ödem im subcutanen Gewebe des linken Oberschenkels (Erysipel). Beträchtliche Schwellung der lipoidverarmten Nebennieren.

Histologischer Befund. Herzmuskel nur fettig entartet. Nieren starke Glomerulitis und Periglomerulitis. Kokkenembolien. Nur geringe Sklerose der Arteriolen.

In der Leber runde, ziemlich scharf abgegrenzte Bezirke neugebildeten jungen Bindegewebes mit mächtiger „Gallengangssprossung“ und starker entzündlicher Infiltration dieser Felder.

In der Nebennierenrinde umschriebene Regeneratwucherungen, die gegenüber den hydropischen und lipoidfreien übrigen Rindenzellen noch morphologisch sichtbares Lipoid führen. Reichliche Rundzellherde in der Rinde verbunden mit Fettzellen und Blutpigmentphagocyten. Viel reichlicher Rundzellenherde im Marke. Dabei die Einzelzellen der Infiltrate deutlich vielgestaltig. (Plasmazellen, eosinophile Myelocyten und verhältnismäßig reichlich polynukleäre Leukocyten. Oxydase-reaktion an vielen Zellen positiv.)

Während wir bei dem vorigen Fall abgelaufene Reizeinwirkungen sehen konnten, findet sich hier das vollentwickelte Bild der Mesenchym-aktivierung und ein Überwiegen degenerativer Rindenveränderungen über die Regeneration. Wir finden ferner trotz verhältnismäßig kurzer Krankheitsdauer bereits zahlreiche Fettzellen. Die schwere toxische Organeinwirkung äußert sich besonders auch an der Leber, wo offenbar nach Parenchymuntergang umschriebene Regeneratwucherungen mit starker entzündlicher Infiltration im Entstehen sind. Auf die überaus bemerkenswerten Leberveränderungen kann hier nicht näher eingegangen werden. Bei Scharlach hat in jüngster Zeit *Fahr* auf schwere Leberschädigungen hingewiesen.

Die multipotente Entwicklungsfähigkeit des reticulo-endothelialen Systems in der Nebenniere wird durch folgende Beobachtung besonders gekennzeichnet. Während ich sonst beim Typhus abdominalis nur die Rundzellherde gewöhnlicher Morphologie feststellen konnte, fanden sich hier „*Typhusknötchen*“ in schönster Ausprägung, wie sie sonst nur in der Leber nachgewiesen werden können. Da diese Beobachtung einzig dazustehen scheint (im Schrifttume konnte ich darüber keine Angaben finden), sei sie aus der Gesamtreihe herausgehoben:

Fall 13 (Tabellenzahl 70). 57jährige Patientin H. W. mit Schüttelfrost, Fieber und Durchfällen erkrankt, am 8. Krankheitstag mit der Diagnose Bauchtyphus, ins Spital eingeliefert. Im Blute Typhusbacillen, Widal stark positiv. In der 3. Krankheitswoche Tod an Kreislaufinsuffizienz.

Obduktion (Sekt.-Prot. Nr. 116/31):

Typhus abdominalis in besonderer Ausdehnung. In der Magenschleimhaut beetartige weißliche Infiltrate mit kleinen Blutungen und Lymphknotenschwellung an der kleinen Magenkurvatur, Infiltrate vorwiegend im Antrum. Markige Schwellung des lymphatischen Apparates im ganzen Jejunum und Ileum, überall mit kleinen Blutungen. Im Ileum Schorfbildung auf der Höhe der markigen Schwellung in den proximalen Anteilen, Schorfabstoßung in den distalen Abschnitten. Fast handtellergroße Geschwüre vor der *Bauhinischen* Klappe. Markige Schwellung der Lymphknötchen auch im Blinddarm, aufsteigenden und Querdarm, Hyperämie und Trübung der Serosa über den typhösen Veränderungen im Ileum. Hier auch, nahe dem Mesenterialansatz an der Darmserosa, kleine geschwellte Lymphknötchen. Im absteigenden Darm Pseudomelanose nach punktförmigen Schleimhautblutungen. Markige Schwellung und Hyperämie der Gekröselymphknoten, besonders hochgradig an der Leberpforte. Großer weicher Milztumor mit (von der typischen Typhusmilz abweichende) septischer Pulpaerweichung und dementsprechend mehr grauroter Farbe. Hochgradige parenchymatöse Degeneration der Nieren und der

Leber. Frische hämorrhagisch-pneumonische Herde im linken Unterlappen. Hochgradige Fettdurchwachsung der rechten Kammerwand und fettige Degeneration des Herzmuskels. Erweiterung der Herzhöhlen.

Schwellung und Lipoidverarmung der Nebennieren.

Aus der Milz Typhusbacillen gezüchtet.

Histologischer Befund. Typische typhöse Veränderungen im ganzen Darm-schlauch und in den Lymphknoten mit reichlichen Typhuszellen. Ganz gleich-artige Veränderungen in der Magenwand, auch hier Typhuszellen. In der Leber

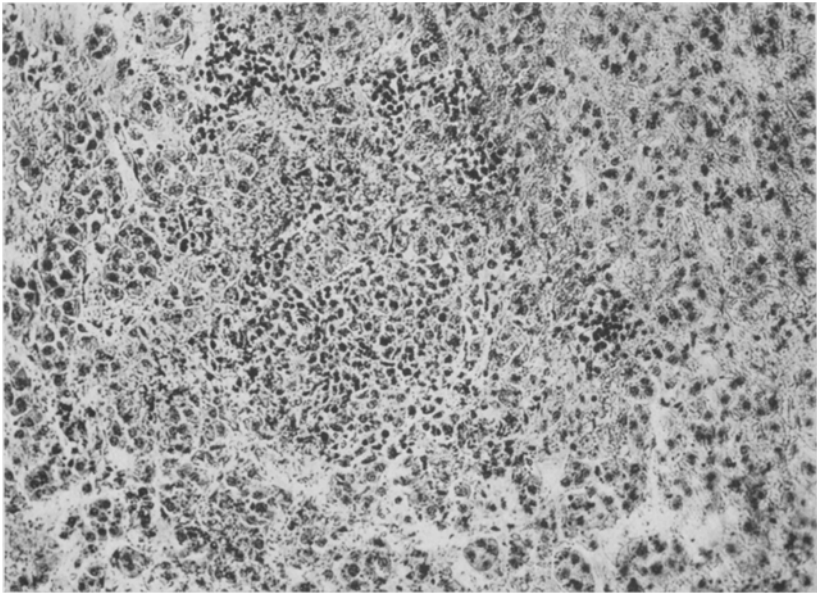


Abb. 14. Inmitten der lipoidlosen Rindenzellbalken ein typisches „Typhusknotchen“. Daneben noch Rundzellherde. Die feinen schwarzen Körnchen, die über das ganze Präparat verstreut sind, stellen Formolpigment dar. Vergr. 200fach.

sehr reichlich „Typhusknotchen“ in typischer Ausprägung. In der *Nebenniere* hoch-gradige vacuoläre (hydropische) Entartung der Rindenzellen mit Lipoidschwund. Wenige umschriebene Ansätze zur Regeneration. In Rinde und Mark mäßig reichlich Rundzellherde, an manchen Stellen Fettzellen und Blutpigmentphago-cyten. Neben diesen Veränderungen mehrfach in die Rinde eingelagert runde zellige Knötchen, die sich von den typischen „Typhusknotchen“ in der Leber in keiner Weise unterscheiden (Abb. 14).

Bemerkenswert ist an dieser Beobachtung die besondere Ausdehnung der typhösen Veränderungen mit Einbeziehung der Magenschleimhaut. Ein-deutige Fälle mit Lokalisation im Magen sind im Schrifttum nur wenige zu finden. Nach *Christeller* sind nur 2 Fälle bekannt, wo auch der histo-logische Nachweis geführt werden konnte.

Ein weiterer Beweis für die vielseitige Entwicklungsmöglichkeit des histiozytären Apparates in der Nebenniere sind jene Fälle von Lympho-

granulom, wo spezifisches Granulationsgewebe auch in dieser zur Entwicklung gelangt, wie sie unter anderem *Paunz* anführt. In den beiden von mir der Tabelle eingereihten Fällen fanden sich zufällig keine granulomatösen Veränderungen, doch sah ich sie vielfach in früheren Fällen. Es kann kein Zweifel sein, daß sämtliche dabei anzutreffenden Zellformen örtlich entstehen und nicht eingewandert sind. Mit Sicherheit ist dies von den *Sternbergschen* Riesenzellen anzunehmen, die aus Endothelzellen hervorgehen.

Daß die bei diesem Typhusfalle geschilderten schweren morphologischen Veränderungen auch wesentliche Störungen der Nebennierenfunktion bewirkt haben müssen, ist wohl mehr als wahrscheinlich.

Ein bestimmter Zusammenhang geht aus folgender Beobachtung hervor:

Fall 14 (Tabellenzahl 64). 46jährige Patientin M. D., mit heftigen Leibschmerzen, Fieber, Erbrechen, starker Druckempfindlichkeit des Bauches und kleinem weichen Puls erkrankt, mit der Diagnose akute Appendicitis zur Operation ins Krankenhaus eingewiesen. Hier von einem Eingriff abgesehen, da sich kein sicherer Anhaltspunkt für eine intraabdominelle Erkrankung gewinnen ließ. Nach zweiwöchiger Krankheitsdauer Tod an Kreislaufinsuffizienz.

Obduktion (Sekt.-Prot. Nr. 312/31) Mödling:

Ileotyphus mit nicht sehr hochgradiger markiger Schwellung der *Peyerschen* Haufen im untersten Ileum ohne Schorfbildung. Schwellung und Hyperämie der Gekröselymphknoten. Typischer typhöser Milztumor mit fester dunkelkirschroter Pulpa. Nebennieren hochgradig lipoidverarmt, geschwollen. Parenchymatöse Degeneration der Leber und Nieren. Übriger Organbefund o. B. Aus der Milz in Reinkultur Typhusbacillen gezüchtet.

Histologischer Befund. Am Darm, Lymphknoten und der Milz der für jungetyphöse Veränderungen kennzeichnende Befund. In der Leber spärliche „Typhusknötchen“. In den *Nebennieren* sehr hochgradige Hyperämie in der Rindenmarkgrenze. Rinde ödematös, Rindenzellen lipoidfrei, stellenweise vacuolär degeneriert. Glomerulosa nur angedeutet (atrophisch). In der Fasciculata an einzelnen Stellen Beginn einer Regeneration. Eindrucksvoll hier die große Ausdehnung und Reichlichkeit der Rundzellherde. Besonders dicht an der Rindenmarkgrenze, aber auch sonst in allen Schichten und im Marke. Auch die Markzellen vacuolär degeneriert. Fast überall neben den Infiltratzellen vereinzelt und in Verbänden und wenig Blutpigment. An einer Stelle bereits Knochenmarkbildung in organoidein Aufbau. Hier ein größeres Lager von Fettgewebszellen mit dazwischenliegenden Anhäufungen von leukopoetischem Zellmark, bestehend aus lymphoiden Zellen, Myeloblasten, Myelocyten (auch eosinophile) und polynukleären Leukocyten. Keine Erythroblasten. Nur vereinzelte rote Blutzellen (Abb. 15).

Das Krankheitsbild des Typhus abdominalis wurde vom Beginn der Erkrankung an durch den Funktionsausfall der Nebennieren beherrscht, der an die Erscheinungsformen eines akuten Morbus Addison erinnert. Es ist ja bekannt, daß derartige Fälle unter dem Bilde einer Peritonitis verlaufen können. Es sind auch Fälle beobachtet worden, die eine akute Appendicitis vorgetäuscht haben. Bei Typhus haben *Chauvet* und *Josué* einige Fälle von akuter Nebenniereninsuffizienz beschrieben (Schrifttum bei *Ehrmann* und *Dinkin*). Die Nebenniereninsuffizienz ist durch die schweren morphologischen Veränderungen gut charakterisiert.

Wie rasch unter Umständen der histiozytäre Apparat in der Nebenniere unter dem Einfluß einer Giftwirkung aktiviert werden kann bis zur Bildung echten Knochenmarkgewebes, zeigt der vorliegende Fall deutlich, wenn auch frühere unbekannte Giftschädigungen nicht ganz ausgeschlossen werden können. So wäre es denkbar, daß sich chronisch-toxischen Reizfolgen die akut typhösen nur aufgefropft haben und bei den bereits geschädigten Nebennieren unter Hinzutreten

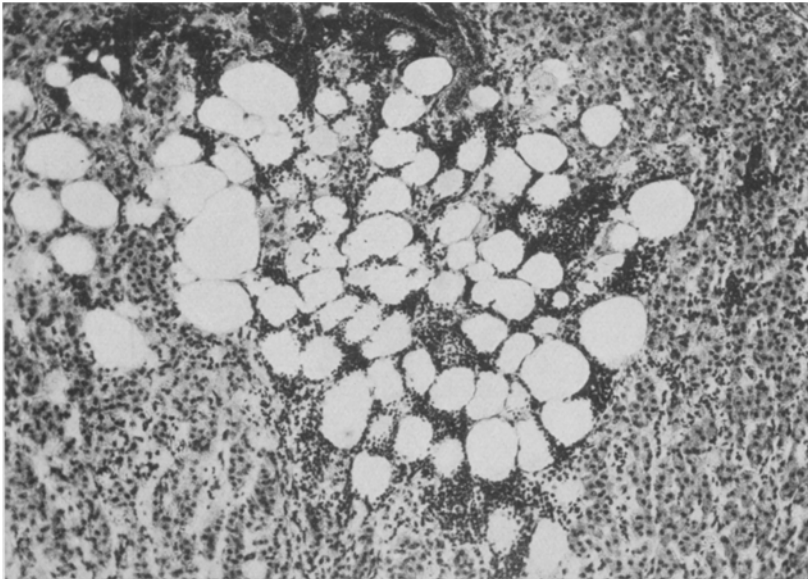


Abb. 15. Größeres Lager von Fettgewebszellen in der Nebennierenrinde mit Leuko- und Erythropoese (organoides Knochenmark). Vergr. 124fach.

der Lipoidverarmung und akut entzündlichen Infiltration (akute Epinephritis) der schwere Krankheitsverlauf unter der führenden Rolle der Nebenniereninsuffizienz vor sich ging. Jedenfalls standen die geringen Darmveränderungen in keinem Verhältnis zur Schwere des Krankheitsbildes und zu dem raschen tödlichen Verlauf.

Bei toxischen Lebererkrankungen (Leberatrophie und Lebercirrhose), die deshalb in Tabelle 2 aufgenommen wurden, weil wir bei ihnen zwar nicht eine infektiöse, so doch eine anderweitig toxische Ursache annehmen können, finden sich regelmäßig bemerkenswerte Veränderungen an den Nebennieren, die daran denken lassen, daß dabei ein 2. Erfolgsorgan der toxischen Einwirkung die Nebenniere darstellt. Sowohl mehrfache Rindennekrosen lassen sich feststellen, als auch vorgeschrittene Atrophie der Rinde und Rindennarben neben den obligaten Begleitern eines Giftreizes, nämlich Rundzellherden und Fettzellen.

Tabelle 3.

Fortlauf. Zahl	Sekt.- Prot. Nr.	Alter	Todeskrankheit (pathologisch- anatomischer Hauptbefund)	Sonstige pathologisch- anatomische Befunde	Rindenlipoid	
					makro- skopisch	mikro- skopisch
105	189/31	Macerierter Fetus, 40 cm lang			—	—
106	36/31	Neu- geboren	Tentoriumriß	Beiderseitige Nebennieren- blutung	—	—
107	15/28	8 Monate	Eigenartiger Abbauprozß im Gehirn mit wabiger Pseudo- cystenbildung und amaurotischer Idiotie		++	++
108	909/30	2 Jahre	Status epi- lepticus	Hyperämie und Ödem des Gehirns	+++	+++
109	395/30	4 „	Tod durch Verbrühung	Nebennieren- blutungen	++	±±
110	846/30	19 „	Chronische aleukämische Lymphadenose	Kleines Nebennieren- adenom	Ø	Ø
111	—	20 „	Chronische lymphatische Leukämie	—	+	+
112	123/28	20 „	Subakute myeloische Leukämie	—	+	±
113	915/30	24 „	Haemorrhagia cerebri	Herzhyper- trophie. Essen- tielle Hyper- tonie? Nieren histologisch unverändert	+++	+++
114	439/30	26 „	Leuko- sarcomatose (Sternberg)	—	Ø	Ø
115	1518/30	26 „	Hämophilie	Essentielle Nierenblutung. Blutergelenke. Gasbrand nach Nierenexstir- pation	++	++
116	620/28	27 „	Großzelliges Rundzellsarkom des Mediastinum	Nebennieren- metastasen	++	++
117	339/29	35 „	Chronische myeloische Leukämie	—	+++	+++
118	101/29	38 „	Chronische myeloische Leukämie	Pneumonia crouposa	Ø	Ø

Andere Krankheiten.

Blut- pigment	Rundzell- herde	Fettzellen	Regene- ration	Histologische Beschreibung in Schlagworten
Vorgeschrittene Organfäulnis				Vollständiger Verlust der Färbbarkeit der Parenchymzellen. Dagegen deutlich färbbar reichlich Blutbildungsherde
Zerstörende Nebennierenblutung mit vollständiger Organzerstörung				
Ø	Ø	Ø	Ø	Akzessorische Rindenknötchen, sonst o. B.
Ø	Ø	Ø	Ø	Ohne Besonderheiten
Ø	Ø	Ø	Ø	Markvenenthrombose mit umschriebenen hämorrhagischen Infarzierungen
Ø	+++++	Ø	Ø	Hochgradige Rindendegeneration. Leukämisches Markinfiltrat
Ø	+++++	Ø	Ø	Hochgradige Rindenatrophie. Polymorphzellige Infiltrate an der Mark-Rindengrenze. Aktivierung des umgebenden Fettgewebes mit extramedullärer Knochenmarkbildung
Ø	Ø	Ø	Ø	Mark breit. Sonst o. B.
Ø	Ø	Ø	Ø	Hyperämie. Sonst o. B.
Ø	++	Ø	Ø	Leukämische Zellen nur im Lumen von Rindencapillaren
Ø	+	Ø	+++++	Ausgesprochener adenomatöser Rindenumbau. Mark breit. Wenige Infiltratzellen in der Rinde
Ø	±	Ø	Ø	Sarkometastasen in der Rinde
Ø	Ø	Ø	Ø	Mäßige Atrophie der Nebennieren (platte Nebennieren)
Ø	+++++	Ø	+++	Rindendegeneration und Rindenatrophie. Mark breit. Infiltrate leukämisch, vorwiegend intracapillär

Tabelle 3.

Fortlauf. Zahl	Sekt.- Prot. Nr.	Alter	Todeskrankheit (pathologisch- anatomischer Hauptbefund	Sonstige pathologisch- anatomische Befunde	Rindenlipoid	
					makro- skopisch	mikro- skopisch
119	396/30	39 Jahre	Chronische myeloische Leukämie	—	—	—
120	793/29	40 „	Asthma bron- chiale, Lungen- emphysem	Hypertrophie des rechten Herzens	+	+
121	111/28	41 „	Subakute myeloische Leukämie	—	+++	+++
122	183/30	44 „	Medionecrosis aortae idio- pathica (Erdheim)	Aortenzerreis- sung. Schwerste allgemeine Arteriosklerose	++++	++++
123	3/30	44 „	Herzfehler nach Herzklappen- entzündung	Arteriosklerosis gravis. Cor bovinum	Ø	±±
124	349/31	46 „	Gehirnblutung	Arteriosklerosis gravis. Herz- hypertrophie	++++	+++++
125	169/31	46 „	Arterio- und Arteriolo- sklerose	Cor bovinum. Encephalo- malacien	++++	Ø +++ ++
126	320/30	47 „	Carcinoma bronchi mit Metastasierung	—	++	++
127	97/30	50 „	Allgemeine Melanocarcinom- metastasierung	—	+	+
128	897/28	50 „	Carcinoma bronchi	Ulcus pept. per- for. Blutungs- anämie	—	Ø
129	181/31	50 „	Herzfehler nach Klappen- entzündung	Encephalomala- cien. Infarkte. Angeborene Cystennieren	++	++
130	98/31	51 „	Cor kypho- scolioticum	Grippe vor 2 Wochen	++++	++++
131	330/28	52 „	Chronische lymphatische Leukämie	Pneumonie	+	+
132	112/27	53 „	Bauchspeichel- drüsenkrebs	Metastasen, Nebennieren- adenome	++++	++++
133	127/31	55 „	Gehirnblutung	Arteriosklerose, Cor bovinum	++++	++++

(Fortsetzung.)

Blut- pigment	Rundzell- herde	Fettzellen	Regene- ration	Histologische Beschreibung in Schlagworten
Vollständige Nekrose der Nebennieren mit hämorrhagischer Infarzierung bei mächtigster leukämischer Infiltration und Obturation des Lumens aller Markvenen durch leukämische Thromben				
Ø	Ø	Ø	Ø	Hyperämie. Schmale Rinde
Ø	Ø	Ø	Ø	Glomerulosaatrophie, sonst o. B. Keine leukämische Infiltration
Ø	Ø	Ø	++	Hyperämie. Geringer adenomatöser Rindenumbau
+	++	±	++++	Atrophie der Glomerulosa. Hyali- nose der Arteriolen. Adenomatöser Umbau der Fasciculata. Rinden- infiltrat mit wenig Pigment und ganz vereinzelt Fettzellen
Ø	+++	Ø	++	Atrophie der Glomerulosa. Hyper- plasie der Fasciculata mit kleinen Adenomen. Mark breit. Nur Mark- infiltrat
Ø	+	Ø	++	Kleine Rindennekrosen bei schwerster Hyalinose der Arteriolen. Atrophie der Glomerulosa. Geringes Mark- infiltrat
Ø	+	Ø	+	Ältere Thrombose zahlreicher Mark- venen. Keine Hyperämie oder hä- morrhagische Infarzierung. Mark breit
Ø	+	Ø	Ø	Postmortale Autolyse der Rinde. All- gemeine Organatrophie. Krebszellen- embolien
Ø	++	Ø	++	Krebsmetastasen. Thrombose von Markvenen. Markinfiltrat. Geringer Rindenumbau
Ø	Ø	Ø	++++	Glomerulosaatrophie. Adenomatöser Rindenumbau mit zentraler Nekrose der Regenerate. Mark breit
Ø	++	+	++++	Zahlreiche Rindennarben und regene- ratorische Rindenverwerfung. Ein größeres „Adenom“. Rindeninfiltrat
Ø	++++	Ø	Ø	Leukämische Infiltration von Mark und Rinde. Dissoziation der Mark- zellen mit Fibrose
Ø	+	Ø	++	Multiple Adenome der Rinde, sonst o. B.
+++	++++	++++	++++	Adenomatöser Rindenumbau. In der Rinde ein größerer Herd organoiden Fettmarks. Exzessive Hyalinose der Arteriolen. Rinden- u. Markinfiltrate

Tabelle 3.

Fortlauf. Zahl	Sekt. Prot. Nr.	Alter	Todeskrankheit (pathologisch- anatomischer Hauptbefund)	Sonstige pathologisch- anatomische Befunde	Rindenlipoid	
					makro- skopisch	mikro- skopisch
134	379/30	55 Jahre	Braune Atrophie des Herzmuskels	Kalkinfarkte in den Nieren. Akute Neben- niereninsuffi- zienz?	+++	+++
135	729/29	55 „	Gallenblasen- krebs	Nebennieren- metastasen	—	—
136	172/31	55 „	Metastasierung nach Spindel- zellsarkom	—	—	±±
137	385/31	55 „	Selbstmord durch Veronal	Arteriosklerose, Broncho- pneumonie	++	++
138	158/31	58 „	Coronarsklerose, Myofibrosis cordis	Plötzlicher Tod bei klinischer Besserung der Dekompen- sation	++++	+++++
139	173/29	58 „	Gallenblasen- krebs mit Metastasen	—	++++	++++
140	170/29	60 „	Hypophysäre Kachexie	Hautpigmen- tierung	Atrophie	±
141	393/30	60 „	Chronische lymphatische Leukämie	Anämie	++++	+++++
142	174/31	60 „	Arteriosklerose	Myofibrosis cordis, Lungen- emphysem	++++	++++
143	383/31	60 „	Carcinom des Sigmoid	Darmstenose mit enormer Koprostatose	+++	+++
144	61/30	62 „	Herzfehler nach Klappen- entzündung. Myofibrosis cordis	Coronar- und Nierensklerose. Nieren- schrumpfung, Herzhyper- trophie, Peri- karditis	++++	+++++
145	164/31	62 „	Carcinoma thyreoideae	Arteriosclerosis universalis gravis	++++	++++
146	102/31	63 „	Lungenembolie	Lungenemphy- sem	++	++

(Fortsetzung.)

Blut- pigment	Rundzell- herde	Fettzellen	Regene- ration	Histologische Beschreibung in Schlagworten
+	++	+++	++++	Adenomatöser Rindenumbau. Mark- reich. Organoides Fettmark in der Rinde. Außerdem Infiltrate plus Fettzellen und Pigment
—	Zerstörende Krebsmetastasen in beiden Nebennieren			
Ø	++	Ø	+++	Rindenatrophie mit lebhafter Rege- neration bei Kernpolymorphie. Infil- trate nur im Mark
Ø	++	+	+++	Rindenzellnekrosen mit leukocyitärer Infiltration. Lebhaftige Regeneration in der Fasciculata. Rindeninfiltrat manchmal mit Fettzellen
+	+++++	Ø	+++	Glomerulosaatrophie. Auch die li- poidreiche Fasciculata schmal. Mark- reich. Stärkste herdförmige poly- morphzellige Infiltration in Rinde und Mark mit zahlreichen Eosino- philen!
Ø	Ø	Ø	++	Krebsmetastasen in der Rinde, sonst o. B.
Ø	Ø	Ø	Ø ±	Höchstgradige Rindenatrophie mit wenig Regeneration. Keine Infil- trate!
Ø	+++	Ø	Ø	Zahlreichste Rindennekrosen. Mark breit. Infiltrate (leukämisch) im Marke
Ø	++	Ø	+++	Hyperämie. Rindenumbau. Mark- reich. Infiltrate nur im Marke
+	++	++	++++	Rindenatrophie mit adenomatösem Umbau. Hyalinose der Arteriolen. Fettzellen in Verbänden. Mark- und Rindeninfiltrat
++	++	Ø	++++	Blutung in ein größeres adenomarti- ges Regenerat. In der Umgebung Kernpolymorphie. Infiltrate und Pigment in der Rinde
+	++++	+++	++++	Adenomatöser Rindenumbau. Mark breit und vorwiegend Markinfiltrat. Wo Infiltrat in der Rinde, da mit Fettzellen verbunden. Kleine Sa- Metastase
Ø	Ø	Ø	++	Geringer Rindenumbau. Akzessori- sche Rindenknötchen

Tabelle 3.

Fortlauf.- zahl	Sekt.- Prot.- Nr.	Alter	Todeskrankheit (pathologisch- anatomischer Hauptbefund)	Sonstige pathologisch- anatomische Befunde	Rindenlipoid	
					makro- skopisch	mikro- skopisch
147	153/31	63 Jahre	Magenkrebs	Rezidiv nach Resektion, Rindenatrophie der Nebennieren	+	+++
148	141/31	65 „	Arteriosklerose	Encephalo- malacie, Nephrosklerose	+	+
149	151/31	65 „	Speiseröhren- krebs	Perforation in Trachea, Pneumonie, Arteriosklerose	+	+
150	162/31	66 „	Embolie der Arteria pul- monalis	Arteriosklerose, Hypertonie, Herzhyper- trophie	++++	+++++
151	177/31	66 „	Arteriosklerose	Myofibrosis cordis. Braune Atrophie. Rec. Pneumonie und Perikarditis	Ø	Ø
152	122/31	68 „	Magenkrebs	Arteriosklerose	++++	++++
153	152/31	68 „	Magenkrebs	—	+	++
154	387/31	70 „	Arteriosclerosis gravis	Hypertonie, Herzhyper- trophie	+++	+++
155	818/30	64 „	Arteriosklerose	Agranulocytose, Hypertonie, Herzhyper- trophie	±	±
156	144/31	65 „	Arteriosklerose	Diabetes mel- litus	+++	++
157	71/31	74 „	Arteriosklerose	Mitralfehler nach Klappen- entzündung	+++	++
158	186/31	85 „	Chronische lymphatische Leukämie	Arteriosklerose	++	++

d) Andere Krankheiten.

Die Bezeichnung „andere Krankheiten“ wurde für diese Gruppe deshalb gewählt, weil die Bezeichnung „Krankheiten ohne infektiöse oder toxische Einwirkung“ keine innere Berechtigung gehabt hätte. Wir

(Fortsetzung.)

Blut-pigment	Rundzell-herde	Fettzellen	Regene-ration	Histologische Beschreibung in Schlagworten
Ø	+++	±	++	Fasciculata breit mit beginnendem Umbau. Kernpolymorphie. Mark breit. Infiltrate nur Rinde. Vereinzelt Fettzellen
Ø	+	Ø	Ø	Ödem und Hyperämie. Sonst o. B.
++	+++	Ø	+++	Glomerulosaatrophie. Herdförmige kleinste Fasciculatanekrosen. Adenomatöser Rindenumbau. Rindeninfiltrat
Ø	++	Ø	++	Die Rinde schmal (atrophisch), lipoidreich. Mark breit. Nur Markinfiltrat
Ø	+	Ø	++	Glomerulosaatrophie. Tubuläre Fasciculatadegeneration. Vorgeschnittener Umbau. Wenig Infiltrat
±	+	+	++	Adenomatöser Rindenumbau mäßigen Grades. Wenig Infiltrat mit Fettzellen in der Rinde
Ø	+	Ø	Ø	Krebsmetastasen. Kleine Rindenekrosen. Frische Thrombose der Zentralvene
+	++++	+++	++++	Mark- und Rindenhyperplasie mit lebhafter Rindenregeneration. Mäßige Hyalinose der Arteriolen. Mark- und Rindeninfiltrat
+	+++++	+++++	+++	Glomerulosaatrophie und fibröse Narben. Vollständiger Rindenumbau. Intensivste Infiltration in Rinde und Mark. Mark breit
+	++	Ø	++	Mäßige Rindenregeneration. Sonst o. B.
Ø	+	Ø	++	Beginnender Rindenumbau. Sonst o. B.
Ø	++++	Ø	+++	Leukämische Infiltrate. Adenomatöser Rindenumbau

sehen ja, daß wir auch in dieser Gruppe zahlreichen Fällen begegnen, die der Art und dem Grade der Veränderungen an den Nebennieren nach unbedingt in die Gruppe 2 eingereiht werden müßten. Abgesehen davon, daß sich nicht infektiös-toxische Krankheiten mit akuten und subakuten

Infektionen verbinden können, ist die Entstehungsweise vieler Krankheiten noch nicht soweit geklärt, daß eine giftige Schädlichkeit bei ihnen ausgeschlossen werden könnte. Die Einteilung nach der Todeskrankheit, wie sie z. B. *Paunz* vorgenommen hat, muß gleichfalls als willkürlich bezeichnet werden, da er die übrigen Organerkrankungen und „Nebenerbefunde“ überhaupt nicht in Betracht gezogen hat. Die Tatsache, daß jemand beispielsweise an einem Krebs gestorben ist, berechtigt noch nicht zu der Annahme, daß die Veränderungen an den Nebennieren auf diese Hauptkrankheit und nicht auf anderweitige Nebenkrankheiten zurückzuführen sind.

Der Gruppe 3 ist ein fast stets nachweisbarer Reichtum der Rindenzellen an morphologisch darstellbarem Lipoid gemeinsam, besonders bei den Fällen mit schwerer Arteriosklerose und Hypertonie, ganz entsprechend den Feststellungen von *Kutschera-Aichbergen* und anderer Untersucher. Vermindert oder fehlend ist bei diesen Krankheiten (Arteriosklerose, chronische Nephritis usw.) der Lipoidbestand nur dann, wenn eine akute Infektion dazwischen kam. Auch bei der chronischen Leukämie finden wir das gleiche Verhalten, die im wesentlichen (ohne Komplikation) ohne eingreifende Wirkung am Lipoidreichtum verläuft. Trotzdem wir bei den vorigen Gruppen fast regelmäßig einen sehr verminderten Lipoidbestand feststellen konnten, scheint mir der Schluß nicht ohne weiteres berechtigt, daß wir bei Lipoidreichtum eine chronisch-infektiöse Einwirkung ablehnen können. Meines Erachtens zieht nicht die *Art* der Einwirkung den Lipoidbestand in Mitleidenschaft, sondern der *Grad* und die *Dauer*. Gerade bei sehr chronischen Gifteinwirkungen kann es gewissermaßen unter einer Reizwirkung auch zu einer Lipoidvermehrung kommen. *Mandelstamm*, ein Schüler *Ssysojew's*, konnte feststellen, daß bei örtlicher Einwirkung (keimfreie Einführung von Fremdkörpern in die Nebenniere) sowohl eine Verminderung als eine Vermehrung von Lipoiden in begrenzten Zellgruppen auftritt. Jene hält er für ein Zeichen primärer Schädigung, diese zumeist für eine sekundäre Erscheinung. Die Lipoidvermehrung könne auch als Krankheitserscheinung gedeutet werden, die allenfalls auf gestörte örtliche Oxydationsvorgänge zu beziehen sind. Sie stellt einen mehr dauerhaften Zustand vor. Es sei zu erwägen, ob nicht auch am Sektionsmateriale in allen Fällen von vermehrtem Lipoidgehalte diese Erscheinung ebenfalls in ähnlichem Sinne gedeutet werden könne. Lipoidvermehrung geht öfter mit Kernschädigung zusammen, ist also im Sinne einer krankhaften Infiltration zu deuten und möglicherweise auf eine gestörte Fettsäureoxydation (*Wacker* und *Hueck*) bei lokaler Acidose (*Hueck*) zurückzuführen. Lipoidverminderung finde sich dagegen bei langsamem Absterben der Zelle. Die Gedankengänge *Mandelstamm's* haben etwas Überzeugendes und finden an den Befunden bei chronischen Reizeinflüssen an den Nebennieren eine gewisse Stütze.

Hervorzuheben aus der Reihe der tabellarischen Fälle wäre im Hinblick auf die Adrenalinannahme *Erdheims* eine Beobachtung von typischer Aortenzerreißung bei *Medionecrosis aortae idiopathica* (*Erdheim* [Tabellenzahl 122]).

Bemerkenswerte Beziehungen bestehen zwischen dem Befunde von Rundzellherden der Nebennierenfunktion und der Arteriosklerose mit Hypertonie. Einige Beobachtungen finden nachfolgend eine etwas ausführlichere Besprechung.

Fall 15 (Tabellenzahl 133). 55jähriger Patient A. A. bewußtlos ins Spital eingeliefert. Kräftiger rhythmischer Puls, 84. *Cheyne-Stokesche* Atmung, Blutdruck 310 mmHg. Im Harn Eiweiß. Herz stark nach links verbreitert. Am Abend des Aufnahmetages Tod.

Obduktion (Sekt.-Prot. Nr. 127/31):

Typisch lokalisierte frische Blutung im Bereich der linken Großhirnhemisphäre mit Kammereinbruch bei schwerer Sklerose der basalen Hirnschlagadern. Hochgradige allgemeine Arteriosklerose. Cor bovinum (das leere, eröffnete Herz 850 g) mit mächtiger Hypertrophie aller Herzabschnitte, vor allem der linken Kammer, die bei nicht erweiterter Herzhöhle eine größte Wandstärke von 4 cm aufweist, während die linke Vorhofwand 5 mm stark ist. Die annähernd normal großen Nieren oberflächlich chagrinirt. Schwere allgemeine Stauung. Nebennieren normal groß, sehr lipoidreich. In der linken ein im Marke liegender ungefähr erbsengroßer rotbrauner, am Durchschnitt fettartigen Glanz besitzender und an ortsfremdes Knochenmark erinnernder Herd. Mäßiges Lungenemphysemen. Struma adenomatosa.

Histologischer Befund. In der Niere (im Verhältnis zum makroskopischen Befunde) schwere Sklerose der Arterien und Hyalinose der Arteriolen sowie gruppenweise Glomerulusverödung. In der Nebenniere hochgradiger Lipoidreichtum in der Rinde, die vorgeschrittenen adenomatösen Umbau und völligen Verlust ihrer normalen Schichtung zeigt. Markzone breit. In Rinde und Mark sehr reichlich umfängliche Rundzellherde meist mit viel Blutpigment in Phagocyten. In der Rinde zusammen mit ihnen auch zahlreiche Fettgewebszellen, die an einer Stelle (makroskopischer Knoten) zu einem organoiden Fettgewebslager zusammentreten. Zwischen den Fettzellen nur wenige andersartige Zellen, jedoch reichlich rote Blutzellen (Blutung). Schwerste Hyalinose der Arteriolen in der Nebennierenkapsel (Abb. 16).

Im Sinne von *Pal* müssen wir hier eine giftbedingte Hypertonie und keine essentielle Form annehmen, ohne daß es allerdings festzustellen war, welcher Art der toxisch wirkende Vorgang gewesen sein könnte. Im Gegensatz zu einem Fall eines 24jährigen Individuums mit essentieller Hypertonie (Tabellenzahl 113), der irgendwelche morphologische Veränderungen an den Nebennieren (mit Ausnahme des Lipoidreichtums) vermissen ließ, sehen wir hier den stärksten Grad von Pigmentablagerung, Rundzellherden und Fettzellen in Verbänden, ja sogar organoides Fettmark. Die lange Dauer der toxischen Einwirkung ist unter anderem aus dem Umstande zu erschließen, daß das neugebildete Knochenmarksgewebe bereits zu inaktivem Fettmark umgewandelt war.

Eine zweite Beobachtung, die auf die wesentliche Bedeutung der Rundzellherde zur Nebennierenfunktion hinweist, sei nachfolgend angeführt.

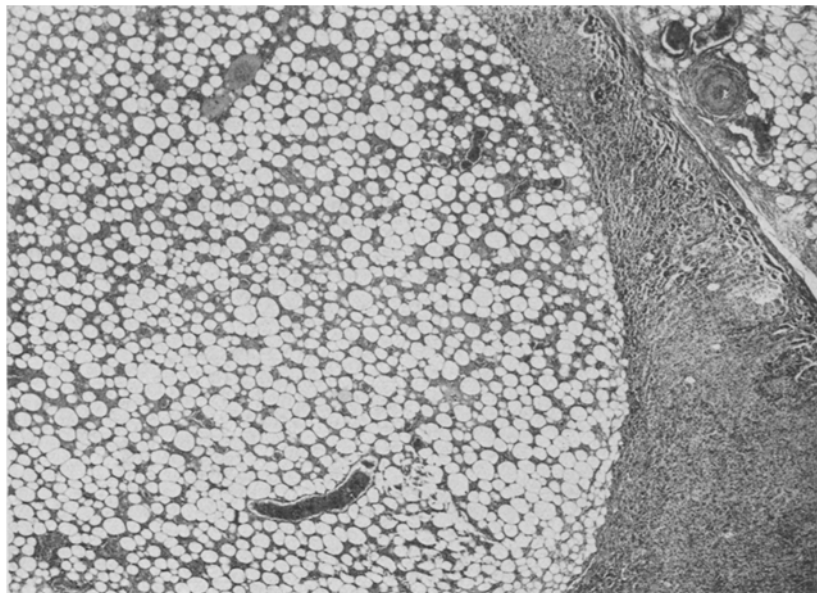


Abb. 16. Organoides Fettmark in der Nebennierenrinde. In der Kapsel schwere Hyalinose der Arteriolen (rechts oben). Vergr. 20fach.

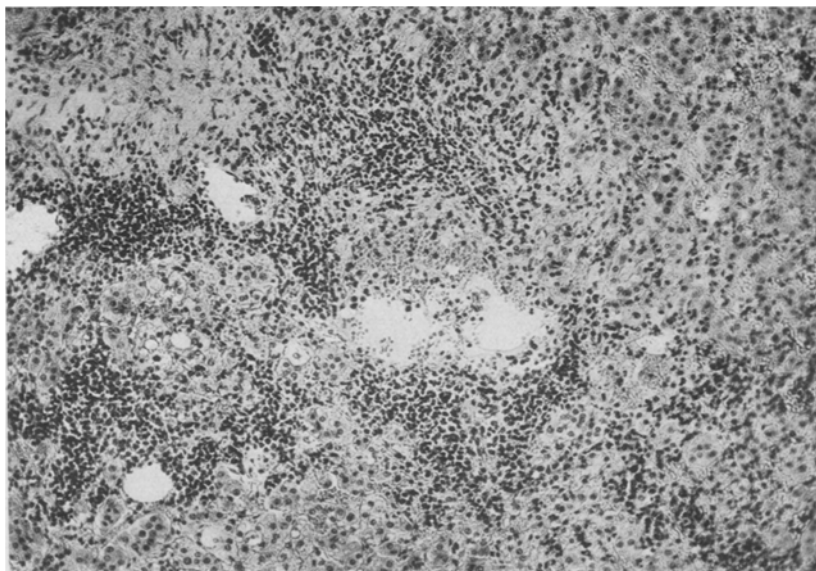


Abb. 17. Stärkste zellige Durchsetzung der Nebenniere. Bereits bei dieser Vergrößerung ist die ausgesprochene Zellpolymorphie augenscheinlich. Vergr. 150fach.

Fall 16 (Tabellenzahl 138). 58jähriger J. Z. wegen seit einigen Monaten bestehenden Herzbeschwerden ins Krankenhaus aufgenommen. Klinisch: Tachykardie, Orthopnoe, Leberstauung, Ascites, Ödeme, im Harn Spuren von Eiweiß. Orthodiagramm: Cor bovinum mit vorwiegender Linkshypertrophie. Blutdruck nicht gemessen. Unter kardialer Therapie bereits nach wenigen Tagen wesentlicher Rückgang aller Erscheinungen der Herzschwäche. Nach einem Monat soweit gebessert, daß Patient vor der Spitalentlassung stand. Eines Abends, angeblich nach einer aufgeregten Aussprache mit einem Bettnachbar, stürzt Patient plötzlich lautlos zusammen. Trotz intrakardialer Adrenalineinspritzung Tod.

Obduktion (Sekt.-Prot. Nr. 158/31):

Cor bovinum mit vorwiegender Hypertrophie und Erweiterung des linken Herzens bei unversehrttem Klappenapparat. Herzfleisch von zahlreichen weißen Schwielen durchsetzt. Hochgradige Sklerose der Kranzschlagadern. Geringe Atheromatose der Aorta, schwere periphere Arteriosklerose. Allgemeine chronische Stauung. Kapselsiderose der Milz. Nebennieren lipoidreich, sonst o. B.

Histologischer Befund (s. Tabelle 3). Der plötzliche Tod im Stadium der klinischen Besserung dürfte wohl unmittelbar auf die Nebennieren zu beziehen sein, die einen starken Grad zelliger Durchsetzung und toxischer Reizwirkung zeigten. Die Infiltration hier so mächtig, die Vielgestaltigkeit der Zellen und der Gehalt an eosinophilen Leukocyten so auffällig, daß man versucht wäre, von einer „Epinephritis“ zu sprechen. Wie bei vorigem Falle auch hier nicht feststellbar, welcher Natur der einwirkende toxische Reiz gewesen sein könnte (Abb. 17).

Auf die Beziehung der „bisher weniger bekannten“ Rundzellherde im Marke und plötzlichen Tod bei Cor bovinum haben kürzlich *Brack*, *Pleßmann* und *Krüger* aufmerksam gemacht. Allerdings nehmen sie an, daß diese Zellanhäufungen nichts mit der Herzhypertrophie zu tun haben, sondern meinen, daß sie als Ausdruck einer sekundären „eminenter chronischer Entzündung“ ähnlich den Lymphocytenherden in der Schrumpfnieren aufzufassen wären. Sie halten einen Reizzustand im Sinne erhöhter Marktätigkeit für unwahrscheinlich, allerdings nur von dem Gesichtspunkte aus, daß die Rundzellherde nicht als Sympathogonienhaufen angesehen werden können. Für die Reihenfolge im Ablauf des Todes ergebe sich zunächst eine Schwächung der Herztätigkeit infolge unzureichender Beanspruchung bei einem an sich veränderten Herzmuskel (Schwielenherz), dann folge Kreislaufstörung in den Nebennieren, die bereits ältere krankhafte Veränderungen aufweisen, weiter eine Behinderung des Adrenalinabflusses, Erschlaffung der Gefäße und schließlich Ausschaltung lebenswichtiger Organe vom Stoffwechsel.

Für die Annahme einer giftbedingten Hypertonie scheinen mir die Fälle der Tabelle Nr. 154 und 155 zu sprechen, für die Beziehung der schweren Arteriosklerose zu den Nebennierenveränderungen der Fall Tabellenzahl 145. Eine Beobachtung, die auf eine ursächliche Bedeutung einer Autointoxikation durch schwerste Koprostase hindeutet, wird unter der Tabellenzahl 143 angeführt.

Ein Fall mit schweren Veränderungen an den Nebennieren und schwieriger Deutung sei kurz geschildert:

Fall 17 (Tabellenzahl 134). 55jähriger Kutscher E. G., sterbend ins Krankenhaus eingeliefert. Keine Vorgeschichte. Tod unmittelbar nach der Aufnahme.

Obduktion (Sekt.-Prot. Nr. 379/30):

Akutes Lungenödem. Hochgradige braune Atrophie eines ehemals hypertrophischen Herzmuskels. Geringe Sklerose der Herzkranzgefäße. Braune Atrophie der Leber. Nieren geschwollen von hellgrauweißlicher Färbung mit glatter Oberfläche unter dem Bilde der „großen weißen Niere“. Magen-Darmschleimhaut, Gehirn und Hirnarterien o. B. Nebennieren groß, lipoidreich, mit breiter Markzone. Übrige inkretorische Organe o. B. Am Skelettsystem kein abnormer Befund.

Histologische Untersuchung. Hochgradige Kalkausscheidung in den Nieren und interstitielle kleinzellige Infiltration. Kalkablagerung in größeren Schollen auch interstitiell. Kalkzylinder in den Tubuli recti. Das Nierenbild entspricht dem einer Kalkmetastase etwa bei Ostitis fibrosa generalisata. Nur ganz vereinzelt hyaline Glomerulusverödungen. Keine entzündlichen Veränderungen am Glomerulus, keine Tubulusnekrosen.

Nebennieren ungewöhnlich breit, die Breitenzunahme sowohl durch die adenomatös umgebaute lipoidreiche Rinde, als durch Hyperplasie des Marks bedingt. In Mark und Rinde sehr dicht stehende und umfangreiche Rundzellherde. In der Rindenzone außerdem reichlich zu Verbänden zusammentretende Fettzellen in organoide Aufbau eines Fettmarks und Blutpigmentanhäufungen in Makrophagen.

Die braune Atrophie an Leber und Herzmuskel weist auf einen länger dauernden Krankheitsvorgang hin, ebenso wie die Veränderungen an den Nebennieren auf eine chronisch-toxische Einwirkung hindeuten. Über besonders hochgradige braune Atrophie des Herzmuskels als einzigen pathologisch-anatomischen Befund bei der Entstehung nach ungeklärter Herzschwäche hat *Fahr* berichtet. Bei *Fahr* finden sich aber keine Angaben über die Morphologie der Nebenniere. Da die beträchtliche Kalkausscheidung in den Nieren den Gedanken an eine Skeletterkrankung nahelegten, wurde dieses einer genauen Untersuchung unterzogen, ohne daß sich an ihm irgendwelche krankhafte Veränderungen auffinden ließen. Die Untersuchung der Epithelkörperchen wurde leider verabsäumt. Es wäre denkbar, daß der Fall zu einer Gruppe biglandulären Erkrankungen der innersekretorischen Drüsen gehört, wie ich einen jüngst, vergesellschaftet mit Ostitis fibrosa generalisata, mitteilen konnte.

Wie bereits in einem früheren Abschnitt erwähnt, unterscheiden sich die Bilder an den Nebennieren mit hormonaler Atrophie wesentlich von denen mit toxischer Einwirkung, wie nachfolgender Fall hypophysärer Kachexie beweist.

Fall 18 (Tabellenzahl 140). 60jährige Pfründnerin R. W., mit spastischer Hemiplegie bewußtlos eingeliefert. Tod nach 4 Tagen.

Obduktion (Sekt.-Prot. Nr. 170/29):

Ausgesprochener Greisentypus. Vollkommenes Fehlen der Scham- und Achselhaare. Haupthaare sehr locker und kurz, Kopfhaut mit Schuppen bedeckt. Starke bräunliche Pigmentierung des ganzen Körpers, namentlich an den bekleideten Teilen ohne Kennzeichen der Cutis vagantium. Turgorverlust der Haut. Epidermis pergamentartig. Kiefer zahnlos. Lungenemphysem. Hypertrophie der rechten Herzkammer. Braune Atrophie des Herzmuskels und der Leber. Im linken Herzhorn Thrombenreste. Infarktnarben und frischere Infarkte in den Nieren; vasculäre Rindennarben. Ausgedehnte frische Erweichungen im Bereiche des rechten

Schläfe- und des linken Hinterhauptlappens durch Embolie der entsprechenden Hirnarterien. Hirnarterien sklerotisch. Höchstgradige Atrophie der *Hypophyse*. Die Sella turcica fast leer, aber nicht erweitert. Keine nennenswerte Atrophie der Schilddrüsen, dagegen die Nebennieren in dünne platte Organe umgewandelt, mit beträchtlicher Verschmälerung und auffallender Lipoidarmut der Rinde.

Eierstöcke gyriert kaum bohngroß.

Histologischer Befund. An der Hypophyse höchstgradiger Schwund des Vorderlappens, dessen Gewebe auf wenige Zellbalken verringert, zwischen denen reichlich Anhäufungen von Rundzellen. Hinterlappen o. B.

Nebennieren. Höchstgradige Atrophie und Lipoidverarmung der Rinde. Markzellen anscheinend unversehrt, doch an Zahl wesentlich verringert. An keiner der beiden Nebennieren toxische Reizwirkungen, keine Rundzellherde, kein Blutpigment, keine Fettzellen.

Wir sehen also, daß wir bei eingehender Analyse der Fälle hinsichtlich ihrer Klinik, den pathologisch-anatomischen Organveränderungen und den gestaltlichen Zustandsbildern der Nebennieren einen tieferen Einblick in die Entstehung einzelner Krankheiten gewinnen können. Dabei ist die Tatsache festzuhalten, daß die Rundzellherde und Fettzellen nicht ein belangloser Befund sind, sondern in enger Beziehung zur Organleistung stehen.

e). Zusammenfassung der tabellarischen Untersuchungen.

Im Vergleiche zu den wohl umfassendsten Untersuchungen an 1171 Nebennieren, wie sie *Paunz* mit besonderer Berücksichtigung der Rundzellherde angestellt hat, muß eine Untersuchungsreihe von 158 Fällen, wie ich, sie anführte, als klein erscheinen. Während jedoch *Paunz* das Sektionsmaterial wahllos untersuchte, wurde bei vorliegenden Reihen eine bestimmte Auswahl getroffen. Sie erscheinen gerade zur Ergänzung seiner Befunde besonders wertvoll.

Als wesentliches Ergebnis der Untersuchungen von *Paunz* kann gebucht werden, daß die alte Auffassung von *Wiesel*, wonach die Rundzellherde als Sympathicusbildungszellen aufzufassen wären, unhaltbar geworden ist. Die Hypothese *Wiesels* dagegen, daß diese Zellen eine Mehrleistung des Nebennierenmarks bei Nieren-, Gefäß- und Herzkrankheiten und Hypertonie beweisen, kann trotzdem, wenn auch anders begründet, mit Vorsicht in Betracht gezogen werden, daß nämlich aus der mesenchymalen Reizbeantwortung auf einen Reiz überhaupt und damit auch auf eine funktionelle Mehrleistung geschlossen werden kann. Zu einer gegenteiligen Auffassung berechtigt auch nicht der von *Paunz* angeführte Umstand, daß sich viel häufiger Rundzellherde bei anderen Krankheiten finden, wo von einem hohen Blutdruck (z. B. bei kachektischen Krebskranken) nicht die Rede sein könne. Da klinische Angaben bei *Paunz* fehlen und andere Organveränderungen gar nicht in Betracht gezogen wurden, ist die Tatsache, daß viele Fälle mit Rundzellherden ein Carcinom besaßen, nicht für die Entstehung der Rundzellherde ursächlich zu bewerten, die ebenso anderen Umständen zugeschrieben werden können, wie der Blastomwirkung direkt. Es muß zudem bemerkt werden,

Ta-

	0—10			11—20			21—30			31—40			41—50		
	Zahl	Rundzell-herde	Fettzellen	Zahl	Rundzell-herde	Fettzellen	Zahl	Rundzell-herde	Fettzellen	Zahl	Rundzell-herde	Fettzellen	Zahl	Rundzell-herde	Fettzellen
Akute Infektion . .	15	2	—	2	2	—	5	5	—	4	2	—	5	4	1
Subakute und chronische Infektion . .	1	—	—	3	—	—	8	5	2	12	8	4	10	10	6
Andere Krankheiten .	5	—	—	3	2	—	4	2	—	4	1	—	9	6	—
Summen	21	2	—	8	4	—	17	12	2	20	11	4	34	20	7

daß Stärke und Art des Reizes maßgebend sind, ob neben der gestaltlichen Auswirkung auch funktionelle Mehrleistung stattgehabt hat. Sagt doch *Paunz* selbst: „Das eine steht fest, daß bei allen morphologisch-faßbaren Veränderungen auch mit einer Dysfunktion des betreffenden Organes zu rechnen sei.“ Darunter kann doch nur verstanden werden, daß bald Über-, bald Unterfunktion stattfindet, wohl stets in dem Sinne, daß geringere Reize Leistungssteigerung, stärkere -minderung hervorrufen.

Mit Berücksichtigung der Befunde von *Kutschera-Aichbergen* muß demnach festgestellt werden, daß sowohl die Rinde als das Mark in engstem Zusammenarbeiten für die Funktion des ganzen Organs von wesentlicher Bedeutung sind, und daß alle an den Nebennieren auffindbaren gestaltlichen Veränderungen stets mit Leistungsstörungen in der einen oder anderen Richtung einhergehen.

Daß es tatsächlich infektiös-toxische und anderweitig toxische Einflüsse sind, die zu den geschilderten Veränderungen führen, wird durch die kleine Auswahl der tabellarisch angeführten Fälle deutlich dargetan, besonders wenn man die daraus festgestellten Befunde übersichtlich in einer Tabelle zusammenstellt.

Wir können daraus entnehmen, daß sich die Zahlen bei ausgewählten Fällen ganz anders darstellen als bei *Paunz*. Hier lassen sich insgesamt in 69% der Fälle Rundzellherde nachweisen (gegen 17% der Übersicht von *Paunz*). Zieht man die einzelnen Gruppen gesondert in Betracht, so kommen wir bei den „akuten Infektionen“ zu einem Hundertsatz von 51, der bei „chronischen Infektionen“ auf 80 ansteigt, während bei der Gruppe 3, wo neben der toxischen Einwirkung eine andere Hauptkrankheit in Erscheinung getreten ist, der Hundertsatz wieder auf 66 absinkt. Aber auch hier ist das Überwiegen von toxischen Einflüssen in den meisten Fällen erweisbar. Wie bei *Paunz* ist ein Ansteigen der Zahlen mit dem Lebensalter zu vermerken. Ganz besonders charakteristisch ist das Verhältnis der auf chronische Reizzustände hinweisende Befund von

belle 4.

51—60			61—70			71—80			über 80			Summen		
Zahl	Rundzell-herde	Fettzellen	Zahl	Rundzell-herde	Fettzellen	Zahl	Rundzell-herde	Fettzellen	Zahl	Rundzell-herde	Fettzellen	Zahl	Rundzell-herde	Fettzellen
—	—	—	2	2	—	—	—	—	—	—	—	33	17 51 ⁰ / ₀	1 3 ⁰ / ₀
21	18	8	11	11	6	5	5	4	—	—	—	71	57 80 ⁰ / ₀	30 42 ⁰ / ₀
14	11	4	13	12	4	1	1	—	1	1	—	54	36 66 ⁰ / ₀	8 15 ⁰ / ₀
35	29	12	26	25	10	6	6	4	1	1	—	158	110 69 ⁰ / ₀	39 24 ⁰ / ₀

Fettzellen zur Art der Krankheit. Wir finden hier einen nennenswerten Hundertsatz ausschließlich bei solchen Fällen mit sichergestellten toxischen Einwirkungen chronischen Bestandes (42⁰/₀), während bei anderen Krankheiten dieser Befund nur vereinzelt festgestellt werden kann, bei akuten Infektionen fast ausnahmslos fehlt.

Über den Lipoidbestand wurde eingehend schon bei den einzelnen Gruppen gesprochen. Es sei dazu auf die mehr ins Detail gehenden Untersuchungen von *Kutschera-Aichbergen* verwiesen.

Zuletzt wäre noch etwas eingehender die Rindenzellregeneration zu besprechen. Während der Regeneration meist ein mehr oder weniger ausgedehnter Zelluntergang vorangeht, dürfen auch Leistungsausfälle nicht außer acht gelassen werden. Bei seinen eingehenden Untersuchungen über die physiologische und pathologische Regeneration an verschiedenen Organen meinte *Stämmler*, daß Regenerationen auf funktionelle Defekte viel häufiger sein mögen als wir denken. Jedenfalls dürfte der Begriff des Defektes bei der Regeneration nicht rein morphologisch aufgefaßt werden. Dementsprechend bestimmt er auch den Begriff der Regeneration zweifach mit a) Wiedererzeugung der Substanz und der Form, b) Wiedererzeugung der Funktion. In den meisten Fällen ist der Defekt ein stofflicher. Eine Reihe von Beobachtungen aber spreche dafür, daß unter Umständen schon die reine Ausschaltung der Funktion genüge, um regenerativen Ersatz zu zeugen.

Auf die Nebenniere, besonders auf deren Rinde, angewendet, würde also daraus hervorgehen, daß Regeneration nicht erst dann einzusetzen brauche, wenn Rindenzellen zugrundegegangen sind, sondern z. B. auch dann, wenn durch Lipoidschwund (unter der Einwirkung eines akut toxischen Reizes) die Leistung der Rindenzellen wesentlich beeinträchtigt wurde. Dies würde es erklären, daß wir umschriebenen Regenerationen, die durch amitotische Kernteilung an den Fasciculatazellen und durch Kernpolymorphie angedeutet werden, auch dann häufig begegnen,

wenn wir an den übrigen Rindenzellen nirgends die Feststellungen eines Zelltodes machen können. Gewiß ist es ein Zufall, wenn wir Degeneration und Regeneration nebeneinander antreffen, weil ja gewöhnlich diese jener nachfolgt. Bei fortdauernden toxischen Einwirkungen muß es aber auffallen, daß wir nicht jedesmal neben der Zellneubildung auch den Zelltod im gleichen Organ auffinden können.

Soviel ist festzuhalten, daß sich in der Nebennierenrinde fast während des ganzen Lebens unter der Wirkung verschiedenster Gift-Schädigungen ein ständiger Umbau unter der Wechselwirkung von Zelltod und Zellneubildung abspielt, die über umschriebene direkte Kernteilung — der wichtigsten Form der Zellregeneration im postfetalen Leben nach *Stämmeler* — und kleinste, umschriebene kugelförmige Regeneratbildungen zu einem adenomatös-hyperplastischen Rindenumbau unter vollständigem Verluste der normalen Rindenschichtung führt. Aus diesem Umstande kann ferner gefolgert werden, daß die Rinde der häufigste Ort einer Reizschädigung bei infektiösen Störungen ist. Dies spricht meines Erachtens dafür, daß Giftempfindlichkeit mit einer entgiftenden Funktion innig verbunden ist. Da man nun nicht gut annehmen kann, daß bei der geringen Blutmenge, die bezogen auf die Gesamtblutmenge in der Zeiteinheit die Nebennieren durchläuft, eine Entgiftung zum Schutze des Gesamtorganismus stattfindet, kann diese partielle Entgiftung in der Nebenniere nur den Zweck haben, einen bestimmten Organabschnitt, der erst über die Rinde vom Blutstrom versorgt wird, vor toxischen Schädigungen zu schützen. Dies würde voraussetzen, daß tatsächlich alles Blut, das zum Nebennierenmarke strömt, zuerst die Rinden-capillaren durchläuft, eine Ansicht, die bereits von *Löwenthal* geäußert wurde. Sie könnte erst dann widerlegt werden, wenn entsprechende Untersuchungen an der menschlichen Nebenniere eine getrennte Blutversorgung von Mark und Rinde erweisen würden. Derartige Untersuchungen liegen aber bisher noch nicht vor. Ich selbst konnte niemals Arterien oder Arteriolen im Marke feststellen, auch dann nicht, wenn deren Wandung durch stärkste Hyalinose bedeutend verdickt und Arteriolen dadurch besser wahrnehmbar wurden.

An der Nebennierenrinde sehen wir somit ganz ähnliche regenerative Vorgänge nach umschriebenem Zelluntergang, wie an der Leber. Auch hier, bei geringgradigen Schäden amitotische Leberzellregeneration, bei stärkeren adenomartige Regenerate, wie sie uns besonders bei Lebercirrhose und nach Leberatrophie entgegentreten. Ein Vergleich mit der Lebercirrhose ist jedoch nur für die Parenchymregeneration selbst, nicht aber für die übrigen pathognomonischen Veränderungen am Mesenchym statthaft, da echte durch Bindegewebsvermehrung gekennzeichnete Cirrhoseformen an der Nebenniere kaum jemals zu beobachten sind, die Regeneration sich vielmehr wie bei der Leberatrophie ohne wesentliche Beteiligung des Bindegewebes abspielt.

3. Fettzellen und Blutbildungsherde in der Nebenniere.

In den früheren Abschnitten war bereits mehrfach von Fettzellen die Rede, die man nicht ganz selten, besonders nach chronisch-toxischen Reizwirkungen in der Nebennierenrinde finden kann. Wohl die 1. Beobachtung von echten mesenchymalen (histiozytären) Fettzellen in der Nebenniere stammt von *Gierke*, der diese Bildungen zusammen mit Lymphocyte-einlagerungen und Blutpigment feststellen konnte, also bereits Blutbildungsherde gesehen hat. Später findet man den gelegentlichen Vermerk von Fettzellen in Beziehung zur Fettresorption in Mitteilungen über Nebennierenveränderungen bei verschiedenen Prozessen, z. B. bei *Kiyokawa*, der die Verhältnisse bei Tuberkulose untersuchte, ohne jedoch auf die Genese näher einzugehen. Auch *Paunz* erwähnt den einmaligen Befund von großtropfigem Fettgewebe zwischen den Rundzellherden einem Fall von schwerster Arteriosklerose mit Hirnblutungen. Er meint dazu, daß „echtes Fettgewebe“ öfter als Ausdruck einer Fett-speicherung gesehen wurde. Erst *Lubarsch*, der bei Anstellung der Sudan-färbung öfter echte Fettzellen in der Nebennierenrinde antraf, ließ durch seinen Schüler *Goßmann* systematische Untersuchungen über das Vor-kommen von echten Fettzellen in der Nebenniere anstellen.

Goßmann stellte fest, daß sich diese in 21 von 150 wahllos untersuchten Fällen fanden, von einzelnen Zellen bis zu 25–30 in einem Schnitt. *Niemals* konnte er sie bei Kindern nachweisen, das erste Mal bei einem 19jährigen Manne, häufiger erst etwa vom 40. Lebensjahre an, am häufigsten am Ende des 7. Lebensjahrzehntes. *Goßmann* verzeichnet diese Befunde, ohne auch nur die geringsten Schlußfolgerungen daraus zu ziehen. Es findet sich in seiner Mitteilung auch keine Bemerkung über ein Zusammentreffen mit Infiltraten und Blutpigment, obwohl auf einer sehr schönen Abbildung, die offenbar den stärksten Grad seiner Befunde darstellt, neben den Fettzellen auch Rundzellherde erscheinen.

Seine Mitteilung blieb im Schrifttume in jenen Arbeiten, die sich mit den Blutbildungsherden in der Nebenniere befaßten vielfach unbeachtet. Sie ist auch mir bei Mitteilung einer schon mehrfach erwähnten Beobachtung organoiden Knochenmarkes in der Nebenniere entgangen. Sie steht jedoch mit den noch näher zu schildernden Blut-bildungsherden in engster Beziehung, da meines Erachtens jede Fettzell-bildung in diesem Organe eine Differenzierungsrichtung des Endothels oder des Reticulums in der Richtung der Blutzellbildung anzeigt oder als Rest einer solchen nach Rückbildung zu deuten ist.

Die bis dahin vorliegenden Schrifttumnachweise über Blutbildungs-herde finden sich in der erwähnten Arbeit und in einer 2. einschlägigen Mitteilung, die einen weiteren Beitrag zur Knochenmarkbildung in der Nebenniere bei gleichzeitiger Geschwulstbildung in den Epithelkörperchen und Otitis fibrosa generalisata brachte. In der Zwischenzeit erschien noch eine Mitteilung von *Omelskyj*, der die Knochenmarkbildung in der Nebenniere als Ergebnis einer embryonalen Keimversprengung ansieht und dazu bemerkt, daß ein Beweis dafür noch ausstehe, daß

die mit Fettzellen vergesellschafteten Rundzellherde etwas mit den Knoten echten Knochenmarkgewebes zu tun haben. Nun konnte ich den Beweis führen, daß in der Nachbarschaft oder inmitten der Fettzellverbände liegende Zellen fast stets Merkmale aufweisen, die sie als Zellen der Blutbildungsreihe charakterisierten. So lassen sich bei Anstellung der Giemsa-Färbung fast regelmäßig neben undifferenzierten lymphoiden Zellen Erythroblasten und Zellen der Leukocytenreihe (Myeloblasten, Myelocyten, Leukocyten) feststellen, wobei besonders auf eosinophile Zellen zu achten ist.

Die Beobachtung von *Kreibitz*, der in einem Falle von zytotoxischer Nebennierenschrumpfung den Befund von myeloischen Zellherden in organoidem Knochenmarkaufbau erwähnt, ist gleichfalls hier einzureihen. Daß die sonst in seinem Falle nachweisbaren Fettzellen als Vakatuwucherung aufzufassen sind, möchte ich ablehnen. Ich bin darauf bereits in meiner 2. Mitteilung eingegangen. Nun ist neuerdings *Soos* aus dem Institute *Erdheims*, dem gleichen, aus dem die Mitteilungen von *Omelskyj* stammen, auf die Frage der Fettzellherde und ihre Beziehung zur Knochenmarkbildung zurückgekommen und nähert sich bereits im Gegensatze zu *Omelskyj* der von mir vertretenen Auffassung. Allerdings können einige Ansichten von *Soos* in der genannten Arbeit nicht unwidersprochen bleiben. Er geht nämlich davon aus, daß Fettzellen ebenso wie die Rundzellherde normale Bestandteile der Nebenniere sind und sagt darüber: „In der normalen Nebenniere findet man in auffallender Häufigkeit Rundzellherde und Fettzellgruppen. Im Vergleiche mit der Häufigkeit dieses Vorkommnisses findet man in der im übrigen ebenfalls normalen Nebenniere verhältnismäßig selten größere Anhäufungen vollentwickelten zelligen Knochenmarks. Sie machen bei Betrachtung mit freiem Auge durchaus den Eindruck echter, scharf begrenzter Geschwülste, in welchen Fällen man notgedrungen von ‚Myelom‘ und ‚Lipom‘ sprechen muß.“ *Soos* führt selbst 3 eigene einschlägige Beobachtungen an, die sämtlich für die von mir vertretene Ansicht einer toxischen verwertet werden können:

1. 69jähriger Patient Tod infolge eines insuffizienten Hypertonieherzens (!). Blutdruck 220 mm Hg. In der rechten Nebenniere ein walnußgroßer, in der linken ein kirschkernegroßer Knoten von Knochenmarkgewebe. Histologisch 3 Zelltypen unterschieden: a) phagozytäre Zellen erfüllt mit Erythrocyten und Eisenpigment und freie Erythrocyten, b) Fettzellen und c) Erythroblasten, Myeloblasten und polynukleäre Leukocyten. Oxydasereaktion war an vielen Stellen positiv. Links fehlte die Erythrophagie, „obwohl“ (?) die Blutung älter war.

2. 64jähriger Patient Tod an Peritonitis nach Cholecystitis. Tuberkulose der rechten und ein „Lipom“ der linken Nebenniere. Histologisch Fettzellen mit wenig Stroma und normaler Läppchenstruktur, hie und da untergehende Fettzellen, „schaumige Lipoblasten“ (?) und Fremdkörperriesenzellen. Nirgends Knochenmarkzellen. In der Rinde nicht selten kleine Rundzellherde und überall eingestreute Fettzellen.

3. 58jähriger Patient Tod an einer Ponsblutung. In der linken Nebenniere ein größeres „Lipom“. In der Rinde mehrere „Rindenadenome“. Kein Knochenmarkgewebe, keine Rundzellherde, dagegen Gruppen von Fettzellen in der Rinde.

Soos gelangte auf Grund dieser Beobachtungen zu dem Schluß, daß keine Lipome, sondern echtes Fettmark vorliege und meint, daß nur die Größe der Bildung *Omelskyj* bei Mitteilung seines Falles bewogen habe, sie als Lipom zu bezeichnen. Es liege aber keine Entwicklungsstörung vor, sondern diese Bildungen entstehen aus den in der normalen Nebenniere vorkommenden Fettzellhaufen. *Soos* revidiert demnach die von *Omelskyj* aus dem gleichen Institute geäußerten Ansichten und meint, daß die von mir vertretene Auffassung richtig sein könne, wonach das Knochenmarkgewebe aus mesenchymalen Stammzellen hervorgehe. „Nur wäre zu erklären, warum dergleichen beim sonst hämatologisch Gesunden nur in der Nebenniere zu finden sei.“

Er äußert sich schließlich: „Wenn aber *Paul* die geschwulstartigen Herde roten Marks in der Nebenniere von den Rundzellherden ableitet, in denen *Paunz* Knochenmarkzellen stets vermißte, und dies damit zu begründen trachtet, daß er die undifferenzierten Lymphoidzellen in den Rundzellherden der normalen Nebenniere als Stammzellen und Vorstufen bezeichnet, so ist dies eine Anschauung, aber kein Beweis. Es muß daher nach wie vor unentschieden bleiben, ob die Rundzellherde der normalen Nebenniere den Ausgangspunkt für die geschwulstähnlichen Wucherungen zelligen Knochenmarksgewebes abgeben können.“

Soos spricht aber selbst von unbekannten Reizen besonderer Art, die eine Wucherung der Reticulumzellen in der Richtung der Knochenmarkbildung ausgelöst haben könnten, ohne sie zu bestimmen.

Es muß ganz entschieden abgelehnt werden, daß die Rundzellherde normale Bildungen der Nebenniere darstellen. Wenn *Paunz*, der doch das größte Material systematisch untersuchte, Rundzellherde nur in 17% seiner Fälle finden konnte und sie als Reizantwort des Mesenchyms auffaßt, so geht soviel daraus hervor, auch wenn man in den Schlußfolgerungen mit *Paunz* nicht übereinstimmt, daß die Rundzellherde nicht ein normaler Nebennierenbestandteil sein können. Vor *Omelskyj* und *Soos* hat dies auch noch kein Forscher angenommen. *Aschoff* bezeichnet die Rundzellherde als histologische Merkmale chronischer Reizzustände, *Oberndorfer*, *Goldschmidt*, *Luksch*, *Reichmann*, *Hecht*, *Munk*, *Thomas* und viele andere als Produkte einer chronischen Entzündung, andere wieder als Ausdruck einer Resorption nach Zellzerfall wie *Paunz*, der als gemeinsames auslösendes Moment die Nekrose und den Zellzerfall und darauf die parenterale Resorption von körpereigenen oder körperfremden Eiweißstoffen in den Vordergrund stellt.

Das gleiche trifft auch für die Fettzellen zu, die er nur einmal vermerkt hat und *Goßmann* in systematischer Untersuchung erst vom 19. Lebensjahr an finden konnte. *Soos* widerspricht sich selbst, wenn er einerseits die Fettzellen als normalen Gewebsbestandteil bezeichnet, andererseits nach einem Reiz sucht, der diese zur Wucherung angeregt haben könnte. Ganz entschieden muß auch die Bezeichnung „Myelome“ für diese Bildungen abgelehnt werden, da dieser Name bereits für die systematische Knochenmarkaffektion — das multiple Myelom — vergeben ist, worauf bereits

Maresch in der Aussprache zu meiner 1. Mitteilung hingewiesen hat. *Priesel* teilte in der gleichen Aussprache einen einschlägigen Fall mit und gab als erster der Vermutung Ausdruck, daß die lipomartigen Bildungen in der Nebenniere als Fettmark aufgefaßt werden könnten.

Wenn man die Fälle von *Soos* eingehender analysiert, so muß man schließen, daß sie nur eine vollinhaltliche Bestätigung meiner Auffassung darstellen. In 2 Fällen lag Hypertonie oder deren Folgen (Ponsblutung) vor. Wir haben gesehen, daß gerade bei den Fällen toxogener Hypertonie Rundzellherde in extremer Form und meist mit Fettzellen verbunden nachweisbar sind. Auch meiner 1. Mitteilung über dieses Thema lag eine Beobachtung zugrunde, wonach dem schließlichen Morbus Addison eine Hypertonie voranging. Im letzten Falle von *Soos* fand sich eine tuberkulöse Erkrankung an der einen Nebenniere, wonach auch für die zweite eine tuberkulotoxische Einwirkung mehr als wahrscheinlich ist, einer Einwirkung, bei welcher bereits *Kyjokawa* in den Nebennieren Fettzellen feststellen konnte.

Daß *Paunz* niemals oxydasepositive Zellen finden konnte, mag an der Art seines Materials liegen. Jedenfalls konnte ich schon in meiner 1. Mitteilung begründet darauf hinweisen, daß es eigentlich nicht recht verständlich sei, warum *Paunz* den Reticulumzellen zwar recht weitgehende Differenzierungsmöglichkeit zu Monocyten, Plasmazellen, Makrophagen, Fibroblasten und lymphoiden Zellen zubilligt, jedoch eine Umwandlung in doppelter Richtung, also auch zur Umwandlung in den myeloiden Zelltypus für eine „recht gewagte Theorie“ hält. Ein strikter Beweis dafür läßt sich nicht erbringen. Es beruhen aber alle unsere Schlußfolgerungen über ein Nacheinander morphologischer Veränderungen auf Zustandsbildern, die wir nebeneinander sehen. *Ssyssojew* hat experimentell nachgewiesen, daß beim Kaninchen unter dem Einflusse örtlicher Reizungen in der Nebenniere extramedulläre Blutbildung auftritt, was dafür spreche, daß unter dem Einfluß irgendwelcher Reize die vielvermögende endotheliale Zelle der Nebenniere aktiviert werden könne. Warum ich die lymphoiden Zellen nicht für zusammengeschrumpfte (inaktiv gewordene) Makrophagen halten kann wie *Paunz*, sondern als undifferenzierte (also noch aktive und differenzierungsfähige) Zellen ansehe, habe ich bereits in meiner 1. Mitteilung auseinandergesetzt. Es ist nur selbstverständlich, daß diese Zellen selbst dann noch keine positive Oxydasereaktion geben müssen, wenn sie bereits in der Richtung zur myeloiden Bildung differenziert sind, ganz analog den Mikromyeloblasten bei der akuten Myeloblastenleukämie, die häufig oxydasenegativ sind.

Wie innig die Bildung des Fettgewebes mit der Blutzellbildung verknüpft ist, geht aus den außerordentlich bemerkenswerten Untersuchungen von *Wassermann* hervor, der die Entstehung des Fettgewebes genauer studierte. Die für die vorliegende Fragestellung wesentlichen Gesichtspunkte müssen deshalb hier kurz angeführt werden.

Nach Wassermann ist die embryonale Entwicklung des gesamten Fettgewebes an Primitivorgane oder Fettkeimlager gebunden. Die Primitivorgane haben die Fähigkeit, alle Vertreter der Blutzellen hervorzubringen und sind myeloide Vorstufen der Fettläppchen. Bei „heterotoper“ Knochenmarkentwicklung wird man die Blutzellbildung als ein Wiederaufleben der den embryonalen Vorstufen der Fettläppchen innewohnenden blutzellbildenden Fähigkeit bezeichnen müssen. Es liegt dabei ein Geschehen vor, das überall möglich ist, wo jener wahre „Keimstock“ noch besteht, der mannigfache Reaktionen und eben auch die Neubildung von Fettgewebe nach Art seiner embryonalen Entwicklung gewährleistet. Daraus geht hervor, daß die Bildung von Fettgewebe nicht eine Umwandlung von Bindegewebe ist und nicht als eine Metatypie des Bindegewebes bezeichnet werden kann, auch nicht im Sinne einer „indirekten Metaplasie“ unter Entdifferenzierung des Bindegewebes vor sich geht, sondern eine typische Weiterentwicklung des Mesenchyms oder eine direkte Metaplasie des mesenchymalen Syncytiums. *Entsteht Fettgewebe an atypischem Orte, so könnte man mit Schridde von einer Prosoplasie, d. h. von einer Weiterentwicklung über die ortsübliche Entwicklungsstufe hinaus sprechen.* Von der aus der engen Verbindung eines mesenchymalen Reticulums mit der Blutbahn sich ergebenden Leistung ist die Blutzellbildung die primäre, wenn auch nicht in jedem Falle verwirklichte. Wir können aber verstehen, warum die Primitivorgane gleich wie die embryonale Leber und das Knochenmark als Blutbildungsstätten funktionieren können. Solange das Reticulum noch irgendwo in seinem indifferenten Zustande erhalten bleibt, muß auch die Blutzellbildung möglich sein. Das Nebeneinanderlaufen der beiden Prozesse (Blutzell- und Fettzellbildung) ist nicht auf die embryonalen Organe beschränkt, sondern wird auch im postembryonalen Leben nicht selten beobachtet. Soweit die Ausführungen Wassermanns.

Aus ihnen wird auch der Befund von Blutzellbildung im perisuprarenalen Fettgewebe verständlich, den ich 2mal erheben konnte (Tabellenzahl 20 und 111).

Auf Grund aller Beobachtungen des Schrifttums der eigenen Fälle mit Knochenmarkbildung in der Nebenniere und endlich der Fettzellbildung im gleichen Organe, die mit Rundzellherden vergesellschaftet sind, komme ich zu folgenden Schlüssen:

1. Die Rundzellherde in der Nebenniere entstehen stets als Folge eines auf das Reticulum und Endothel einwirkenden toxischen Reizes. Unter der Reizwirkung lösen sich die Zellen aus ihrem Verbande, runden sich ab, vermehren sich und bilden anfänglich lymphocytoide Zellen. Es ist möglich, daß dabei den Reticulumzellen und den Endothelzellen gesonderte Fähigkeiten innewohnen, jene sich zu Monocyten, Makrophagen, Fibroblasten, Plasmazellen, Lymphocyten und Fettzellen entwickeln können, diese sich zu Zellen der myeloischen und erythroblastischen Reihe differenzieren. Ebenso möglich ist es auch, daß die Art der Reizantwort, also ob einfaches Rundzellinfiltrat oder myeloische Metaplasie entsteht, abhängig von der Art des Reizes ist.

2. Neben dieser autochthonen Entstehung der Rundzellherde und des myeloischen Gewebes spielt die entzündliche Infiltration auf dem Blutwege durch Einwanderung von polynukleären Leukocyten in der Nebenniere nur eine geringe Rolle. Jedoch ist es wahrscheinlich, daß ein Teil

der Zellen, beispielsweise beim Scharlach und bei der Leukämie, exogener Herkunft ist.

3. Nur ein Teil der Rundzellen sind lymphocytoide Gebilde. Der größere Anteil ist bereits als differenzierter Lymphocyt zu bezeichnen, wofür auch der Umstand spricht, daß mitunter ausgesprochene Lymphknötchen zur Beobachtung gelangen können mit zentraler Bildung eines retikulären Reaktionszentrums. Die Lymphzellen entstehen dabei örtlich ebenso wie die „kleinzellige Infiltration“ an anderen Orten unter dem Einflusse eines bestimmten chronisch wirkenden Reizes.

4. Die Reaktion am reticulo-endothelialen Zellapparat der Nebenniere ist nur ein Merkmal eines stattgehabten oder fortwirkenden toxischen Reizes, der sich am Parenchym auch noch andersartig, sowohl morphologisch als funktionell auswirkt.

5. Alle Bildungen von zelligem Knochenmarkgewebe oder aus reinem Fettmark sind der Ausdruck und die Folge einer toxischen Reizwirkung. Letztere entsteht aus ersterem durch Rückbildung nach Fortfall der Schädlichkeit. Die Annahme einer Keimversprengung oder eines Zufallsbefundes ist unrichtig.

6. Da die Nebenniere ebenso wie die Leber und Milz embryonale Blutbildungsstätte ist, behält das in ihr vorhandene reticulo-endotheliale System auch im postfetalen Leben die Fähigkeit zur Blutbildung, entfaltet diese jedoch nur unter dem Einflusse direkt auf die Nebenniere wirkender Reize.

7. Ein Zusammenhang mit myeloischer Metaplasie in Leber und Milz etwa bei schwerer Anämie ließ sich in keinem Falle feststellen.

8. Es ist möglich, daß das in der Nebenniere selbst im Übermaß entstehende Adrenalin eines der Stoffe ist, die zur örtlichen Blutbildung anregen, so, wie es für die Regelung der Ausschwemmung aus dem Knochenmark ein wichtiger Faktor zu sein scheint.

4. Die Entstehungsweise der toxischen Organatrophie (zytotoxische Schrumpfnebenniere Kovacs).

Kehren wir nach Erörterung der gestaltlichen Veränderungen bei infektiös-toxischen und anderweitig toxischen Einwirkungen auf Parenchym und Reticulum der Nebenniere zum Ausgangspunkte unserer Betrachtungen zurück, so können wir feststellen, daß zwischen diesen und der vorgeschrittenen toxischen Organatrophie nur Unterschiede im Grade, nicht aber in der Art der Veränderungen bestehen. Konnte ich in meiner 1. Mitteilung über Knochenmarkbildung in der Nebenniere nur der Vermutung Ausdruck geben, daß die dabei geschilderten Veränderungen den Beginn einer „zytotoxischen Nebennierenschrumpfung“ darstellen könnte, habe ich meine Ansicht darüber in einer 2. Mitteilung bereits dahin präzisiert, daß über eine hyperplastische Phase mit und ohne Funktionssteigerung der gleiche Vorgang zur Schrumpfung des Organs führt,

dieser Prozeß in seinem Entwicklungsgang jederzeit durch eine interkurrente Krankheit unterbrochen werden kann.

„Trifft ein toxischer Reiz die Nebenniere, wobei wir wohl auch ein endogen entstandenes Gift des intermediären Stoffwechsels und hormonale Ursachen in den möglichen Ursachenkreis einbeziehen müssen, so reagiert die Rinde und auch das Mark je nach Reizintensität und Reizqualität mit Wucherung (Hyperplasie) und allenfalls mit Überfunktion, später ersteres mit umschriebenem Zelluntergang und Regeneration („Adenom“), letzteres mit Atrophie und endlich mit Schrumpfung des ganzen Organs (Folge Morbus Addison), das Mesenchym mit entzündlicher Reaktion im weiteren Sinne des Begriffes Entzündung.“

Bereits *Dietrich* und *Siegmund* haben die Rundzellherde und die infektiös-toxischen Rindenschädigungen mit der Schrumpfnebenniere in ursächliche Beziehung gebracht und ein ausführliches Bild des Entwicklungsganges dabei entworfen, dem ich mich vollinhaltlich anschließe. Nur sind es nicht nur infektiös-toxische Einflüsse, die sich mit Sicherheit erweisen lassen, sondern auch andersartige Gifte. *Paunz* meinte, daß die Nebenniere auf scheinbar grundsätzlich verschiedene Reize mit dem Auftreten von Rundzellherden reagiere und *Kjyokawa*, der ausschließlich tuberkulotoxische Einflüsse auf die Nebennieren untersuchte (allerdings dabei die Begleitumstände und vorangegangenen Leiden außer acht ließ), schließt nicht aus, daß auch andersartige Gifte gleiche oder ähnliche Veränderungen hervorbringen können.

Sind nun die bei bestimmter Ätiologie auftretenden Veränderungen so charakteristischer Art, daß deren Nachweis bei vorgeschrittener Organatrophie¹ einen Rückschluß auf die Entstehung erlaubt? Gestattet der Nachweis von Veränderungen an anderen Organen bestimmter Ätiologie einen Schluß auf eine bestimmte Ursache der Nebennierenatrophie?

Fahr und *Reiche* halten für einige der 5 von ihnen mitgeteilten Fälle eine syphilitische Natur für möglich, eine bereits von *Simmonds* geäußerte Ansicht. Eine gewisse Stütze dafür könnte die von *Paunz* gemachte Feststellung sein, daß bei Aortitis productiva regelmäßig die „allergrößartigsten“ Rundzellherde zu finden sind und es dabei auch zur Bildung kleiner Narben und Zunahme des Bindegewebes komme. Der Annahme einer ausschließlich syphilitischen Ursache der Organatrophie in allen Fällen steht aber der Umstand entgegen, daß es sichere Beobachtungen gibt, wo Syphilis völlig ausgeschlossen werden kann und auch nicht alle Fälle luischer Aortitis mit Nebennierenveränderungen einhergehen. Tuberkulotoxische Einflüsse können, wie *Kjyokawa* nachwies, ganz ähnliche Wirkungen entfalten, wenn er auch der Art der Grundkrankheit nach, die stets den Entwicklungsgang an den Nebennieren durch

¹ *Anmerkung:* Ich gebrauche mit Absicht den Ausdruck Organatrophie und nicht den der Rindenatrophie, weil mir die Ansicht von *Kovacs* und von *Omelskyj*, es liege ein elektives Befallensein der Rinde mit Unversehrtheit des Marks vor, nicht genügend begründet erscheint.

vorzeitigen Tod unterbrochen haben mußte, niemals vorgeschrittene Organatrophie zu Gesicht bekam. Eine tuberkulotoxische Ätiologie ist auch in dem von mir angeführten Fall von toxischer Organatrophie als wahrscheinlich anzunehmen. *Kyjokawa* bezeichnete die Veränderungen an den Nebennieren bei Tuberkulose als „Nebennierencirrhose“. Er fand Rindenzelluntergang und Stromavermehrung neben Regeneration und stellte fest, daß normale Nebennieren bei Tuberkulose äußerst selten seien. Cirrhose nennt er den Vorgang mit Rücksicht auf eine anscheinende Bindegewebsvermehrung, stützte sich aber dabei ausschließlich auf eine Blaufärbung bei Anstellung der Bindegewebsfärbung nach *Mallory*, ohne in Betracht zu ziehen, daß nicht alles Bindegewebe ist, was sich nach *Mallory* blau färbt. So dürfte er öfter ein Auseinanderrücken der Rindenzellsäulen durch Ödem (wobei sich die geronnene Ödemflüssigkeit blau färbte) für eine Bindegewebszunahme gehalten haben. Jedenfalls konnte ich bei meinen Tuberkulosefällen diesen Befund einer Bindegewebszunahme nicht bestätigen. Überhaupt ist der Ersatz von untergegangenen Rindenzellen durch bindegewebige Narbenbildung keineswegs häufig. *Paunz* fand Narben nur 7mal unter 100 Nebennieren und davon nur 3mal eine stärkere Zunahme des Bindegewebes in der ganzen Nebenniere. Auch ich konnte nur selten den Befund bindegewebiger Narben erheben.

In zahlreichen Fällen, die einen Zufall ausschließen lassen, konnte ich an den Nebennieren bei toxischen Lebererkrankungen (bei Lebercirrhose und bei Leberatrophie) schwerste Veränderungen nachweisen, wie z. B. multiple Rindenzellnekrosen, so daß mir eine gemeinsame auslösende Schädlichkeit für die Veränderungen an beiden Organen wahrscheinlich ist, Syphilis oder Tuberkulose dabei jedoch ausgeschlossen werden konnte.

Finden wir nun gleichartige Schäden an der Nebenniere unter dem Einflusse vielfältiger toxischer Reize, so kann eine einheitliche Ätiologie auch bei dem vorgeschrittenen Stadium — der Organatrophie — nicht in Betracht kommen. Wir müssen uns also die Entstehung dieser Krankheit so vorstellen, daß Reiz und Schaden in engstem Zusammenhang stehen, schwächere Reize mit geringem Schaden zu überschießender Regeneration führen, stärkere oder Fortdauer solcher auch zur Schädigung der Regenerate Veranlassung geben können, so daß bereits im Stadium der Regeneration eine schwere Organschädigung eintritt, die mitunter nur funktionell zum Ausdruck gelangt (Morbus Addison bei „unversehrtem“ Parenchym). Nur bei Fortdauer der Schädlichkeit kommt es zur fortschreitenden Entwicklung. Damit ist aber keineswegs gesagt, daß fortschreitende Entwicklung ein unentbehrliches Kennzeichen dieser Krankheit vorstellt, wie dies *Omelskyj* annimmt. Sie kann auch in jedem Stadium ausheilen, wenn die Giftwirkung aufhört und die Regenerate funktionell ausreichen. Es spricht auch nicht gegen die hämatogen toxische Entstehung, wenn die Organschädigung nicht strenge

doppelseitig gefunden wird, also auf der einen Seite Atrophie, auf der anderen die Regeneration überwiegt. Maßgebend ist nur die ganze Art und gestaltlicher Ausdruck der Gesamtveränderungen. Deshalb scheinen mir die Beispiele von *Omelskyj* für die „örtliche Schrumpfnebenniere“ im Gegensatz zu der vom Blut aus entstandenen nicht gut gewählt, wenn er bei seinen Fällen 2 und 3 einseitige Schrumpfung und Adenombildung an der anderen Seite mit Rundzellherden vermerkt. Seine Schlußfolgerungen, die er aus seinen Beobachtungen zieht, sind somit nicht ausreichend begründet, daß die endgültige Ausheilung die „örtliche Schrumpfnebenniere“ beweise und in beiden Fällen die Erkrankung einseitig gewesen sei. Denn 1. war die Erkrankung nicht einseitig und 2. kann sie auch bei doppelseitigem Leiden jederzeit ausheilen. Wie bereits in einem früheren Abschnitt erwähnt, ist die Nebennierenatrophie ebensowenig eine *unter allen Umständen fortschreitende* Erkrankung, wie die Nephritis oder die Leberatrophie.

Irgendeinen Rückschluß auf die Ursache gestatten die gestaltlichen Veränderungen in keinem Fall, auf die Entstehungsweise insofern, als es stets toxische Einwirkungen irgendwelcher Art sind. Mit Vorsicht können ätiologisch sichergestellte Veränderungen an anderen Organen auch für die Nebennierenatrophie in Betracht gezogen werden, so syphilitische, tuberkulöse, anderweitige bakteriell-toxische, chemische und endogene Schädlichkeiten.

Toxische Atrophie und hormonale decken sich morphologisch nicht. Wie bei dem Falle hypophysärer Kachexie beide Nebennieren, beim Nebennierenkrebs die andere Nebenniere zwar atrophisch waren, jedoch ohne Rundzellherde gefunden wurden und im von *Omelskyj* angeführten Falle hypophysärer Kachexie die geringe Infiltration besonders hervorgehoben wird, zeigen diese Beobachtungen übereinstimmend ein Fehlen einer Reaktion am Mesenchym, die bei den Fällen toxischer Atrophie ausnahmslos vorhanden ist. Wir haben demnach bei sog. pluriglandulären Erkrankungen 2 Typen zu unterscheiden, solche, wo die gleiche toxische Schädlichkeit übergeordnet an zwei oder mehreren inkretorischen Organen gleichzeitig angreift und solche, wo die Erkrankung eines Organs sekundär die einfache Atrophie anderer zur Folge hat. Für beide Typen konnte ich Belege beibringen.

Ich komme demnach zu folgenden Schlußfolgerungen:

1. Die sog. genuine Nebennierenatrophie, zytotoxische Schrumpfnebenniere *Kovacs*, chronisch entzündliche Nebennierenatrophie anderer Verfasser ist besser als „toxische Nebennierenatrophie“ zu bezeichnen. Sie stellt nur das Schlußglied in der Kette von Organveränderungen vor, die unter dem Einflusse giftiger, infektiöser oder andersartiger Schädlichkeiten bei den verschiedensten Krankheiten nachgewiesen werden können. Neben bakteriellen Giften sind auch Gifte des intermediären Stoffwechsels und von außen kommende chemische Giftstoffe in Betracht zu ziehen.

2. Unter dem Einflusse dieser Giftstoffe kommt es zuerst zur Schädigung der Rinde, die sich durch Lipoidzunahme, Lipoidschwund, vacuolären Zerfall und Nekrose äußert, dann auch zur Schädigung des Marks (wenn auch morphologisch nicht so augenfällig).

3. Mit dieser Rindenzelldegeneration geht Regeneration Hand in Hand. Bei milder Reizwirkung kommt es zu einem vollständigen Rindenumbau, der als „adenomatöser Rindenumbau“ zu bezeichnen ist. Vielfach ist eine Atrophie der Glomerulosa als erster Wirkungszone festzustellen. Niemals erfolgt von hier aus eine Regeneration. Ausgangspunkt einer solchen ist die Fasciculata, die als Keimschicht anzusprechen ist. Auch das Mark regeneriert sich unter Kernpolymorphie.

4. Den Beginn der Rindenzellregeneration stellen umschriebene Zellgruppen in der Fasciculata dar, die sich durch amitotische Kernteilung und Kernpolymorphie auszeichnen, wie überhaupt die Regeneration ausschließlich durch amitotische Kernteilung vor sich zu gehen scheint.

5. In diesem Wechselspiel von Degeneration und Regeneration kann je nach Grad und Dauer der Toxinwirkung erstere oder letztere die Oberhand gewinnen.

6. Bei den schwersten Formen entsteht endlich die toxische Organatrophie mit Umwandlung in ein papierdünnes Plättchen, wobei nicht nur die Rinde fast restlos geschwunden sein kann, sondern auch das Mark an Menge bedeutend herabgesetzt ist.

7. Die verschiedenartigen von einzelnen Forschern beschriebenen Formen sind nicht in der Art, sondern nur im Grade voneinander unterschieden. Das Augenblicksbild bei der Untersuchung ist davon abhängig, ob der Tod durch die Organschädigung selbst oder durch ein anderweitiges interkurrentes Leiden eingetreten ist.

8. Eine einheitliche Ursache der Nebennierenerkrankung ist ebenso abzulehnen, wie die Anschauung, daß sie unter allen Umständen fortschreiten muß. Sie kann in jedem Stadium ausheilen, wenn die Toxinwirkung aufhört und die Regenerate für die Funktion aufkommen.

9. Die Reaktion am Mesenchym ist im weiteren Sinne als entzündliche zu bezeichnen und unmittelbare Folge der gleichen Reizwirkung, die am Parenchym wirksam ist. Sie ist nicht nur als Resorptionsausdruck auf den Rindenzellzerfall anzusehen.

10. Es ist ausschließlich abhängig vom Standpunkt, den der einzelne zum Entzündungsbegriff einnimmt, ob man die Nebennierenerkrankung als entzündliche oder als toxische Nebennierenatrophie bezeichnet. Der Name „zytotoxische Schrumpfnieren“, wie ihn Kovacs vorgeschlagen hat, ist deshalb nicht ganz kennzeichnend, weil das Toxin nicht nur die Parenchymzelle, sondern auch das Mesenchym in Mitleidenenschaft zieht, und mit dem Ausdruck Schrumpfung die Vorstellung von Bindegewebsvermehrung verbunden ist, die auch nach der Ansicht von Kovacs kaum jemals vorkommt.

11. Örtliche oder einseitige Schrumpfung der Nebenniere dagegen ist stets mit Bindegewebsvermehrung und mit Kapselverdickung verbunden. Sie geht auf Organzerstörungen, mehr oder weniger akuter Art zurück, so auf Infarkte, die an den Nebennieren häufiger sind, als aus dem Schrifttum hervorgeht oder auf Ausheilung von Konglomerattuberkeln und Gummen. Sie muß nicht einseitig sein. Für diese Formen wäre die Bezeichnung „narbige Nebennierenschrumpfung“ vorzuziehen.

5. Morphologie und Funktion (*Morbus Addison*).

Bisher wurde die Frage nach der funktionellen Auswirkung der geschilderten Veränderungen nur gestreift. Es ist nun die Beziehung der vollentwickelten Organatrophie zum Morbus Addison zu besprechen. Dabei muß erörtert werden, welche Krankheitszeichen auf das Mark und welche auf die Rinde zu beziehen sind, besonders im Hinblick auf die von Kovacs und von Omelskyj angeschnittene Frage, ob bei der toxischen Nebennierenatrophie ein echter Morbus Addison oder nur eine Rindeninsuffizienz vorliegt.

Vorangestellt und unterstrichen sei der Satz von Paunz, daß bei jeder morphologisch nachweisbaren Organveränderung auch mit einer Leistungsstörung gerechnet werden müsse. Das soll aber nicht im Sinne einer abwegigen Leistung, also in der Bildung eines abnorm gearteten Sekretes verstanden werden, sondern nur im Sinne einer Mehr- und Wenigerbildung eines Sekretes und schließlich auch im Mangel einer Leistung, die nichts mit einer Sekretion zu tun hat.

Um zu einer Vorstellung zu gelangen, was beim Funktionsausfall zu erwarten ist, müssen wir vor allem wiederholen, was über die normale Funktion der Nebenniere und ihrer Teile sichergestellt ist oder vermutet wird. Vollständig gesichert ist nur die Adrenalinbildung des Marks. Wir konnten feststellen, daß die Markzellen das Adrenalin auch ohne Vermittlung der Rinde erzeugen können, wobei allerdings die Abgabe keine geregelte war. Daß diese Regelung normalerweise durch nervöse Beeinflussung über dem Wege des Splanchnicus als sekretorischem Nerven der Nebenniere erfolgt, ist wahrscheinlich. Trotzdem bestehen zwischen Rinde und Mark nach Kutschera-Aichbergen auch bei der Adrenalinabsonderung innige Wechselbeziehungen. Kutschera, der einen doppelten Blutabfluß aus der Nebenniere beim Menschen nachweisen konnte, einmal durch die Markvenen zur Cava inferior, den anderen rückläufig durch die Rindencapillaren zur Pfortader, wenn der Abfluß zu ersterer durch Zusammenziehung der von Maresch näher beschriebenen Markvenenwülste gesperrt ist, meint, daß das Adrenalin dadurch, daß es bei Durchlaufen der Rindencapillaren der unmittelbaren Wirkung der Rindenzellen ausgesetzt sei, verändert werden könne. Jarisch konnte ja eine „Abschwächung der Adrenalinwirkung durch Lipoidemulsionen“ beobachten. Nach Kutschera wäre auch an eine Über-

führung des Adrenalins in eine festere Form und Maskierung der gefäßverengernden Wirkung durch Bindung an Lipide zu denken. Die Richtungsänderung des Blutabflusses steht auch in engster Beziehung zum Zuckerstoffwechsel sowie zur Unschädlichmachung (Zerstörung) des Adrenalins in der Leber.

Wie weit die Markfunktion und Adrenalinbildung mit dem Pigmentstoffwechsel im Zusammenhange steht, ist noch unbekannt. Der als Endprodukt der Adrenalin oxydation entstehende schwarze Körper entspricht seinen Löslichkeitsverhältnissen nach dem Melanin, mit dem es auch dadurch chemisch verwandt ist, daß beide Silbernitrat in der Kälte reduzieren. *G. Bayer* ist es wahrscheinlich, daß nicht das Adrenalin selbst mit der Melaninbildung etwas zu tun habe, sondern daß eine gemeinsame Vorstufe oder normale Muttersubstanz teils zu Melanin, teils zu Adrenalin umgewandelt werde. Bei Markinsuffizienz (also Verlust zur Fähigkeit der Adrenalinbildung) häufe sich dieser Stoff an und wäre die Ursache für pathologische Pigmentierung in der Haut bei Morbus Addison. Über Pigmentierung nach Nebennierenmarkzerstörung finden sich, abgesehen von älteren Angaben, die stets angezweifelt wurden, noch die Angaben von *Kelaway* und *Cowell*, die nach isolierter Markzerstörung an Katzen das Auftreten brauner Hautflecken feststellen konnten. Manche Forscher schreiben dagegen die Pigmentanomalien der Rindenfunktion zu, doch sind sie gegenüber den Anhängern einer Marktheorie in der Minderzahl.

Über die Funktion der Rinde wissen wir nicht sehr viel. Die engen Beziehungen zur Geschlechtssphäre sahen wir bei überfunktionierenden Rindengeschwülsten. Als weitaus wichtigste Funktion wird der Rinde seit jeher die Fähigkeit zur Entgiftung zugeschrieben. Besonders der Umstand, daß die verschiedensten Giftstoffe in der Nebennierenrinde schwere histologische Veränderungen hervorrufen, hat zur Auffassung Veranlassung gegeben, daß hier eine Stelle zu suchen sei, an welcher für den Gesamtorganismus giftige Stoffe unschädlich gemacht werden. Über die Wirkung von bakteriellen und anderen Giftstoffen auf die Nebenniere liegen im Schrifttum zahllose Arbeiten vor (*G. Bayer*). Selbst bei Berücksichtigung des außerordentlich hohen Blutstromvolumens in der Nebenniere gegenüber anderen Organen halte ich es nicht für sehr wahrscheinlich, daß dem Gesamtorganismus schädliche Stoffe hier gebunden werden, sondern eher nur dem Organ selbst giftige Substanzen. Es könnte da wieder das Mark sein, dem Schutz gewährt werden soll (*Löwenthal*). Wenn auch das Stromvolumen in der Nebenniere nach *K. O. Neumann* pro 100 g Organ und Minute 600—700 ccm beträgt (z. B. gegenüber der Niere von 100 ccm) dürfen wir nicht vergessen, daß beim Menschen das Gewicht beider Nebennieren nur ungefähr 10 g beträgt, also in der Minute nur 60 ccm durch sie durchströmen, während in der gleichen Zeit die Nieren von 300 ccm Blut durchflossen werden. Die von *Löwenthal* geäußerte und von mir

angenommene Ansicht, daß die Rinde ein entgiftendes Schutzorgan für das Mark darstelle, wird im Schrifttume mit dem Hinweis entkräftet, daß Mark und Rinde ihre gesonderte arterielle Blutversorgung besitzen sollen. Diese nur für das Rind, nicht aber für den Menschen bewiesene Annahme kann nur hypothetischer Wert zugebilligt werden. Jedenfalls scheint eine Teilentgiftung logischer begründet als eine Entgiftung des Gesamtblutes. Die Lipoidsekretion (Abgabe) als weitere Rindenfunktion hat besonders eingehend *Kutschera-Aichbergen* untersucht. Er äußert sich darüber ganz bestimmt und hat eine Nebennierentheorie der Herzschwäche entwickelt, die sich auf eine Wechselbeziehung der Phosphatidabgabe und Anhäufung in der Nebenniere zum Herzmuskel stützt, wobei als Transportmittel das locker gebundene Cholesterin der Rindenzellen dient. Nach *A. Kovacs* spielen neben der Entgiftungsfunktion die übrigen Funktionen des Organs keine wesentliche Rolle. Er meint, daß die Bedeutung der Rinde im Cholin- und Cholesterinhaushalte sehr überschätzt werde und eher diese Stoffe für eine ungestörte Funktion des Organes selbst notwendig seien. Die übrigen Theorien über die Rindenfunktion (Regulation des Cholesterinstoffwechsels u. a.) sind zu wenig gestützt, als daß sie hier Berücksichtigung finden könnten.

Fragen wir uns nun, was wir bei Minderung oder Fortfall der Nebennierenfunktion zu erwarten haben, sind wir auch bereits beim Problem des Morbus Addison angelangt. Nach wie vor konnte im Schrifttum keine Einigung erzielt werden, welche Erscheinungen bei dieser wohl charakterisierten Krankheit der Marke und welche der Rinde zugeschrieben werden sollen. Das Krankheitsbild des vollentwickelten Morbus Addison setzt sich aus folgenden Einzelsymptomen zusammen:

Haut- und Schleimhautpigmentierung, gastrointestinale Symptome, Adynamie, Senkung des Blutdruckes, Hypoglykämie, Kachexie, Genitalatrophie und nervöse Erscheinungen wie Delirien und Krämpfe.

1. *Pigmentierung*. Sie gilt nach *J. Bauer* als Ausdruck einer Sympathicusschädigung einschließlich des Nebennierenmarks. Sie kann auch durch Druck von Gewächsen auf den sympathischen Nervenplexus und durch toxische Schädigung des Plexus coeliacus eintreten. Daß die Pigmentzunahme auf das Nebennierenmark zurückgeführt werden müsse, ist die Ansicht der meisten Autoren und hat auch nach den früher erwähnten Feststellungen die größere Wahrscheinlichkeit für sich. Pigmentierung ist aber durchaus nicht regelmäßiges Symptom des Morbus Addison. Wenn wir uns für diese ungeklärte Erscheinung die Ursachen überlegen, so können sie nicht außerhalb der Nebenniere gesucht werden, also etwa in die Haut verlegt werden, wie dies mehrfach geschehen ist. Sie muß ihren Grund in Vorgängen haben, die sich innerhalb der Nebenniere selbst abspielen. Zur Klärung der Frage kann aber nicht ein Endstadium, wie z. B. die restlose tuberkulöse Verkäsung beider Nebennieren herangezogen werden. Wir müssen meines Erachtens

uns vielmehr den Mechanismus dabei so vorstellen, daß noch Markgewebe (wenn auch in seiner vollen Funktion beeinträchtigt) vorhanden sein muß, damit sich die Mutterstoffe des Melanin und Adrenalin in der Nebenniere anhäufen und zur Haut und Schleimhaut in vermehrter Menge gelangen können, die Markzellen aber nicht imstande sind, sie bis zum Adrenalin aufzubauen. Daher geht Pigmentierung mit Hypotonie Hand in Hand. Auch dem Zustandsbild der völligen Organzerstörung, das wir bei der Obduktion antreffen, gehen Stadien voraus, wo sowohl Rinden- als Markanteile vorhanden sind. In der toxischen Organatrophie haben wir aber, wie Kovacs und Omelskyj sagen, tatsächlich ein Substrat vor uns, das uns als Experiment der Natur einen tieferen Einblick in die Entstehung des Morbus Addison erlaubt, als die tuberkulöse Verkäsung, nur in einem anderen Sinn als die beiden Forscher annehmen. Gerade der Umstand der (*anscheinenden*) Unversehrtheit des Marks, der von ihnen immer wieder betont wird, gibt uns den Schlüssel für das sonst unverständliche Verhalten der Pigmentanomalien. Ich schließe daraus, daß Störung im Pigmentstoffwechsel nur dann beim Morbus Addison fehlen kann, wenn die Organzerstörung so rasch erfolgt, daß es zur Anhäufung von verwertbaren Pigmentmutterstoffen gar nicht kommen konnte. Daraus geht hervor, daß die Funktion der Nebennierenmarkzellen auch bei der „zytotoxischen Schrumpfnebenniere“, wenn sie mit Überpigmentierung verbunden ist, wesentlich beeinträchtigt sein muß, selbst wenn sie grob morphologisch unversehrt scheinen. Omelskyj „entwirrt“ mit seiner Behauptung von der Unversehrtheit des Marks und elektivem Befallensein der Rinde nicht, sondern er „verwirrt“.

2. *Hypotonie*. Die Senkung des Blutdrucks stellt wohl eines der hervortretendsten und kaum jemals fehlenden Krankheitszeichen des Morbus Addison dar. Daß sie auf einen Mangel an Adrenalinbildung zurückgeht, ist unbestritten. Omelskyj versucht daher, nur um die Annahme einer Rindeninsuffizienz aufrechterhalten zu können, gerade dieses Symptom bei der toxischen Nebennierenatrophie in Zweifel zu ziehen, und führt als Beleg dafür einige Fälle mit fehlender Hypotonie an (*Fahr* und *Reiche*). Ich habe bereits in einem früheren Abschnitt auf die Ursachen für diese seltene Erscheinung hingewiesen.

Als morphologischer Ausdruck einer funktionellen Alteration der Markzellen können die Rundzellherde angesehen werden, wenn sie im Marke lokalisiert sind. Allerdings sind sie nur der Ausdruck einer Schädigungswirkung, nicht aber einer Mehr- oder Minderleistung. Diese kann nur aus den klinischen Symptomen erschlossen werden, wie sie als Hypotonie beispielsweise bei akuten Infektionskrankheiten, als Hypertonie bei Nephritis auftritt.

3. Die *Hypoglykämie* ist gleichfalls als Marksymptom auf den Adrenalinmangel zu beziehen und bedarf keiner gesonderten Besprechung. Es

wäre möglich, daß durch eine weitgehende Zerstörung der Rinde und ihrer Capillaren auch der Abflußweg zur Pfortader und so die Beziehung des Adrenalins zum Leberglykogen beeinträchtigt wird, selbst wenn Adrenalin im Marke noch gebildet wird.

Haben wir bisher die Marksymptome besprochen, so können die übrigen Krankheitszeichen auf den Rindenausfall bezogen werden, so:

4. *Die Adynamie.* Besonders die Untersuchungen von *Kutschera-Aichbergen* haben uns über den Mechanismus dabei einen tieferen Einblick gewährt. Der Mangel an Abgabe phosphorhaltigen Lipoids an die Skelettmuskulatur stellt für diese Erscheinung eine der Hauptursachen dar. Sie wird auch von den meisten Forschern auf einen Rindenausfall bezogen. Demgegenüber treten andere Rindensymptome an Bedeutung wesentlich zurück, so die Magen-Darmstörungen, die Kachexie und Genitalatrophie, die nervösen Krankheitszeichen, Krämpfe, Delirien usw. Auch die Symptome, die unmittelbar auf den Adrenalinmangel zurückgehen und den Gegensatz zu jenen bilden, die wir bei Adrenalinüberschuß sahen, brauchen nicht gesondert besprochen werden.

Wir sehen jedenfalls, daß für das Zustandekommen eines Morbus Addison stets eine morphologische und funktionelle Schädigung von Mark und Rinde erforderlich ist. Die Annahme, daß bei der toxischen Organatrophie nicht ein echter Morbus Addison vorliegt, sondern nur eine Rindeninsuffizienz, hat keine Grundlage.

Der Zweck der Ineinanderlagerung von Mark und Rinde beruht auf einer notwendigen Zusammenarbeit der beiden entwicklungsgeschichtlich verschiedenen Anteile. Bei Störung dieser notwendigen Korrelation stehen wir dem Bilde des Morbus Addison gegenüber. Rinde und Mark bilden ein untrennbares Ganzes. Es ist unwichtig, zu untersuchen, welches davon lebenswichtiger ist. Lebenswichtig im Sinne der Erhaltung einer zweckmäßigen Funktion ist das Erhaltensein *beider* Teile.

Daß die bei Infektionskrankheiten und anderen toxischen Schädigungen auftretenden Veränderungen an den Nebennieren auch klinische Krankheitszeichen hervorrufen, ist bekannt. *Ehrmann* und *Dinkin* bezeichnen das Krankheitsbild dabei als „temporärer“ *Addisonismus* (Forme fruste des Morbus Addison der französischen Autoren). Es gibt kaum eine Infektionskrankheit, bei der nicht derartige Erscheinungen beschrieben wurden, die auf eine Nebenniereninsuffizienz hinweisen. Das einschlägige Schrifttum ist übersichtlich bei *Ehrmann* und *Dinkin* zusammengestellt. Als histologische Grundlage für die Krankheitsbilder müssen wir neben den Veränderungen an den Parenchymzellen auf Grund vorliegender Untersuchungen mehr als bisher den reaktiv am Mesenchym der Nebenniere sich abspielenden Vorgängen Beachtung schenken. Rundzellherde und Blutbildung in der Nebenniere sind nur der morphologische Ausdruck von funktionellen Störungen im Sinne einer Mehr- oder Minderleistung des Organs.

Morphologie und Funktion sind an der Nebenniere untrennbar miteinander verknüpft. Aufgabe weiterer Forschung im engsten Zusammenarbeiten mit der Klinik muß es sein, immer mehr Merkmale für diese Leistungsstörung aufzufinden.

Ergebnisse.

1. Es werden 6 Fälle von chromaffinen Geschwülsten des Nebennierenmarks mitgeteilt, ihr gestaltlicher Ausdruck geschildert, ihre Funktion erörtert und die Wirkungen auf die übrigen Organe mit Beziehung auf die Krankheitszeichen und die formgestaltlichen Ausdrucksformen einer akuten und chronischen Hyperadrenalinämie dargelegt.

2. Es ergeben sich enge Beziehungen zwischen chronischer Hyperadrenalinämie und Entstehung der Arteriosklerose.

3. Die Arteriosklerose in all ihren Formen ist stets Folge einer direkt toxischen Einwirkung auf die Gefäßwand, wobei alle möglichen Gifte bakterieller, chemischer und hormonaler Natur in Frage kommen. Mechanische Einwirkungen sind lediglich Hilfsfaktoren für die Lokalisation, Hypercholesterinämie ein Hilfsfaktor für den Grad der sekundären Lipoidablagerung.

4. Die Versuchsergebnisse und Schlußfolgerungen *Langes* über die Wirkungsweise und den Angriffspunkt des Adrenalins werden einer Kritik unterzogen.

5. An dem Beispiel eines überfunktionierenden Krebses der Nebennierenrinde wird die normale Rindenfunktion besprochen.

6. Die histologische Ausdrucksform des Nebennierenrindencarcinoms ist von den hypernephroiden Geschwülsten der Niere (Grawitzgewächsen) verschieden. Es werden die Gründe erörtert, die für die Abstammung letzterer aus dem Nierengewebe und gegen eine aus dem Nebennierengewebe sprechen.

7. Bei Schädigungen, die die Nebenniere treffen, zur Atrophie führen und das Krankheitsbild des Morbus Addison veranlassen, ist stets Rinde und Mark betroffen.

8. Die toxische Nebennierenatrophie (zytotoxische Schrumpfnebenniere *Kovacs*) ist nur ein Schlußglied jener Veränderungen, die auf toxische Schädigung bakterieller und anderer Natur zurückzuführen sind.

9. An der Hand von Reihenuntersuchungen wird die gestaltliche Ausdrucksform am Parenchym und Mesenchym der Nebenniere geschildert. Besondere Berücksichtigung finden dabei die „Rundzellherde“ und die Knochenmarkbildung in der Nebenniere, als Reaktionen des reticuloendothelialen Apparates auf einen toxischen Reiz.

10. Es gibt Formen pluriglandulärer Erkrankungen, die auf einen übergeordneten toxischen Reiz zurückgehen und solche, wo die Erkrankung, der einen Drüse mit innerer Sekretion durch hormonale Wirkung

die Atrophie anderer zur Folge hat. Beide Formen unterscheiden sich morphologisch.

11. Gestaltlicher Ausdruck und Funktion stehen bei Erkrankungen der Nebenniere in engstem Zusammenhang.

12. Es wird somit der Versuch unternommen, für die krankhafte Funktion der Nebennieren morphologische Grundlagen zu finden.

Anmerkung bei der Korrektur: Während der Drucklegung erschien in diesem Archiv eine Arbeit von Goldzieher „Über die Nebennieren bei Hochdruck und Arteriosklerose“ (280, 749, [1931]) deren Gedankengänge sich in gleicher Richtung bewegen, wie sie im ersten Teil vorliegender Arbeit entwickelt wurden. Es werden auch einige charakteristische morphologische Merkmale für die Überfunktion des Markes geschildert und abgebildet.

Schrifttum.

Zusammenfassende Darstellungen:

Bauer, J.: Innere Sekretion. Berlin: Julius Springer 1927. — Bayer, G.: Abschnitt „Nebennieren“. Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 2. — Bergmann, v.: Abschnitt „Die Blutdruckkrankheit“. Neue dtsh. Klin. 2 (1928). — Claus, G.: Zur pathologischen Physiologie innersekretorischer Organe. Erg. Path. 20, 436 (1922). — Dietrich u. Siegmund: Abschnitt „Nebennieren“. Henke-Lubarsch: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 8. 1926. — Ehrmann u. Dinkin: Abschnitt „Nebennieren“. Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 3. — Falta: Abschnitt „Die Erkrankungen der Blutdrüsen“. Handbuch der inneren Medizin von Bergmann u. Stachelin, 2. Aufl., Bd. 4, 2. T. 1927. — Fischer-Wasels, B. u. R. Jaffé: Abschnitt „Arteriosklerose“. Bethe-Bergmann: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 7, 2. T. 1927. — Jaffé u. Tannenbergl: Abschnitt „Nebennieren“. Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 1. — Jores: Abschnitt „Arterien“. Henke-Lubarsch: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 2. 1924. — Lubarsch: Abschnitt „Die Nierengewächse“. Henke-Lubarsch: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 6, 1. T. 1925. — Schultz: Pathologie der Arterien. Erg. Path. 22 I (1927). — Schwarz, E.: Die Beziehungen der Nebenniere zum weiblichen Geschlechtsapparat. Biologie und Pathologie des Weibes von Halban-Seitz. 1926. — Wiesel: Abschnitt „Nebennieren“. Bethe-Bergmann: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 16, 1. T. 1930.

Ferner:

Abrikosoff: Virchows Arch. 240, 281 (1923). — Anitschkow: Erg. inn. Med. 28 (1925). — Aschoff: Med. Klin. 10, Beih. (1914). — Vorträge über Pathologie, Bd. 4. Jena 1925. — Med. Klin. 1927, 1425. — Aszodi u. Paurz: Biochem. Z. 136 (1923). — Austoni u. Tedeschi: Policlinica (Acad. nedde Padova) 29. Jan. (1909). — Bauer, J.: Wien. klin. Wschr. 1930, 582. — Beitzke: Virchows Arch. 267, 625 (1928). — Bergh, H. v. d.: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 2 (1915). — Virchows Arch. 275, 532 (1929). — Bertelli, Falta u. Schweeger: Z. klin. Med. 71, 23 (1910). — Biebel u. Wichels: Virchows Arch. 257, 182 (1926). — Münch. med. Wschr. 1928, 656. — Biedl: Innere Sekretion, Bd. 1. 2. Aufl. 1916. — Billig: Beitr. path. Anat. 85, 717 (1930). — Bittorf: Berl. klin. Wschr. 1919, 776. — Blasek: Frankf. Z. Path. 38, 502 (1929). — Bonnamour, Doubrow u. Montegue: Ann. d'Anat. path. 4 (1927). — Bouchet, Barbier et Dechaume:

Lyon. méd. **123** II, 220 (1924). — *Bovin*: Nord. med. Arck. (schwed.) **41**, 4 (1909). — *Brack, Plessmann* u. *Krüger*: Z. Kreislaufforschg **22**, 210 (1930). — *Braun*: Wien. klin. Wschr. **1905**, 150. — Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. **116**, 9 (1907). — *Cascio, La*: Ann. Oftalm. **54**, 1; **129** (1926). — *Chalatow*: Beitr. path. Anat. **57** (1913). — *Chiari, H.*: Wien. klin. Wschr. **1929**, 1318. — *Christeller*: Abschnitt „Typhus abdominalis“. *Henke-Lubarsch*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 4, 2. 1928. — *Collet*: Norsk Mag. Lægevidensk. **84**, 609 (1923). — *Corten*: Virchows Arch. **280**, 463 (1931). — *Costa*: Arch. ital. Anat. **26**, 294 (1929). — *Danisch*: Beitr. path. Anat. **79**, 333 (1928). — Klin. Wschr. **1928**, 289, 337. — *Dieden*: Dtsch. med. Wschr. **1918**, 1918. — *Epstein*: Biochem. Z. **145**, 398 (1924). — *Erdheim*: Virchows Arch. **273**, 454 (1929). — **276**, 187 (1930). — *Durig*: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **35**, 124 (1923). — *Erb*: Zit. nach *G. Bayer*. — *Fahr*: Verh. dtsch. path. Ges. **15** (1912). — Klin. Wschr. **1929**, 693; **1931**, 20. Schrifttum außerdem bei *Schultz*. — *Fahr* u. *Reiche*: Frankf. Z. Path. **22**, 231 (1920). — *Fischer-Wasels, B.*: Münch. med. Wschr. **1919**, 61. — Disk.bem. Verh. dtsch. path. Ges. Wien **1929**. — *Fränkel*: Wien. med. Bl. **1896**, 211, 238, 246. — *Gerster*: Z. Hals- usw. Heilk. **8**, 505 (1924). — *Gierke*: Beitr. path. Anat. **7**, Suppl. 311 (1905). — *Goldzieher* u. *Molnar*: Wien. klin. Wschr. **1908**, 215. — *Goffmann*: Virchows Arch. **265**, 137 (1927). — *Gsell*: Virchows Arch. **270**, 1 (1928). — *Günther*: Endokrinol. **4**, 96 (1929). — *Guist*: Wien. med. Wschr. **1931**, H. 7. — *Handschin*: Beitr. path. Anat. **79**, 728 (1928). — *Hansemann*: Zit. nach *Romm* u. *Kuschnir*. — *Hanßen* u. *Knack*: Klin. Mbl. Augenheilk. **59**, 263 (1917). — *Hausmann* u. *Getzowa*: Schweiz. med. Wschr. **1922**, 888, 911. — *Helly*: Münch. med. Wschr. **1913**. — *Herzheimer*: Beitr. path. Anat. **57**, 112 (1914). — *Herzog*: Beitr. path. Anat. **85**, 707 (1930). — Z. Neur. **103** (1926). — *Hesse*: Virchows Arch. **249**, 437 (1923). — *Hett*: Anat. Anz. **60**, 88 (1923). — *Högl*: Wien. Arch. inn. Med. **6**, 343 (1923). — *Hoff*: Arb. neur. Inst. Wien **24**, H. 2/3 (1923). — *Holmes*: Quart. J. Med. **18**, 143 (1925). — *Huebschmann*: Beitr. path. Anat. **69** (1921). — *Hueck*: Verh. dtsch. path. Ges. **1914**, 149. — Münch. med. Wschr. **1920**, H. 19—21. Verh. dtsch. path. Ges. **1925**. — *Hueck* u. *Wacker*: Münch. med. Wschr. **1913**. — Biol. Z. **100** (1919). — *Jaffé, R.*: Frankf. Z. Path. **24**, 241 (1921). — Abschnitt „Nebennieren“. Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 1. — *Jarisch* u. *Geiger*: Arch. f. exper. Path. **94**, 52 (1922). — *Jessione* u. *Kiolemenoglu*: Münch. med. Wschr. **1904**. — *Jonnesku*: Wien. klin. Wschr. **1909**, 513. — *Josue*: Presse méd. **11** (1903). — C. r. Soc. Biol. Paris **57**, 319 (1905). — *Kahler*: Erg. inn. Med. **25**, 265 (1924). — *Kellaway* u. *Cowell*: Zit. nach *G. Bayer*. — *Kiefer*: Virchows Arch. **265**, 472 (1927). — *Kiyokawa*: Frankf. Z. Path. **29**, 287 (1923). — *Knack*: Virchows Arch. **220**, 36 (1915). — *Kohn*: Z. Anat. **77**, 419 (1925). — *Kolisko*: Plötzlicher Tod aus natürlicher Ursache. *Dietrich*: Handbuch der ärztlichen Sachverständigen, Bd. 2, S. 1357. 1913. — *Kolmer*: Arch. mikrosk. Anat. **91**, 1 (1918). — *Konschegg*: Arch. f. exper. Path. **70**, 311 (1915). — *Kovacs, A.*: Frankf. Z. Path. **38**, 387 (1929). — *Kovacs, W.*: Beitr. path. Anat. **79**, 213 (1928). — *Kreibitz*: Frankf. Z. Path. **36**, 668 (1928). — *Kutschera-Aichbergen*: Frankf. Z. Path. **28**, 262 (1922). — Verh. dtsch. path. Ges. **1925**, 133. — Virchows Arch. **256**, 569 (1925). — Klin. Wschr. **1925**, 645. — Beitr. path. Anat. **78**, 627 (1927). — Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1928**, **1929**. — Wien. Arch. inn. Med. **18**, 209 (1929). — *Labbe, Tinel* u. *Downer*: Zit. nach *Vaquez, Donzelot* usw. — *Labbe, Violle* u. *Azerad*: Presse méd. **1930**, H. 33. — *Lange*: Virchows Arch. **248**, 463 (1928). — *Leber*: Zit. nach *Scheerer*. — *Lieb*: Z. physiol. Chem. **140**, 305 (1924). — *Lipschütz*: Abschnitt „Chlamydozoen-Strongyloplasmen“. *Kolle-Kraus-Uhlenhuth*: Handbuch der pathologischen Mikroorganismen, Bd. 8. 3. Aufl. 1930. — Z. Krebsforschg **29—32** (1929—31). — *Lissauer*: Berl. klin. Wschr. **1905**, 675. — *Lisser*: Endokrinol. **5**, 138 (1929). — *Löwenthal*: Berl. klin. Wschr. **1920**, 807. — *Lubarsch*: Münch. med. Wschr. **1909**, 1819. — Kriegspath. Tagg Berlin **1916**. — *Mandelstamm*: Virchows Arch. **265**, 117 (1927). — *Marchand*

- Verh. 21. Kongr. inn. Med. 1904. — *Maresch*: Wien. klin. Wschr. 1921, 44. — Disk.bem. Verh. Ver.igg path. Anat. Wien, 26. März 1928. — *Mathias*: Virchows Arch. 236, 446 (1922). — Med. Klin. 1929, 1803. — *Mönkeberg*: Virchows Arch. 171, 141 (1903). — Klin. Wschr. 1924, H. 33/34. — *Moltchanoff* u. *Davydowsky*: Virchows Arch. 274, 606 (1930). — *Müller, C.*: Klin. Wschr. 1930, 1967. — *Neußer*: *Nothnagls* Handbuch, Bd. 18, 3. Teil. — *Neußer* u. *Wiesel*: Die Erkrankungen der Nebennieren. 2. Aufl. Wien u. Leipzig: Alfred Holder. — *Nordmann* u. *Lebküchner*: Virchows Arch. 280, 152 (1931). — *Oberling* u. *Jung*: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 51, 10 (1927). — *Oberndorfer*: Münch. med. Wschr. 1918, H. 30. — *Oehlecker*: Z. urol. Chir. 1. — *Omelskyj*: Zbl. Path. 44, 1 (1928). — 46, 526 (1929). — Virchows Arch. 271, 377 (1929). — *Oppenheimer* u. *Fishberg*: Arch. int. Med. 34, 631 (1924); 38, 882 (1926). — *Orth*: Sitzgsber. preuß. Akad. Wiss., Physik.-math. Kl. 1914, 1. — *Otto, C.*: Zit. nach *Biedl*. — *Pal*: Wien. med. Wschr. 1930, H. 1. — Dtsch. med. Wschr. 1930, H. 52. — Med. Klin. 1931, H. 6. — Wien. med. Wschr. 1931, H. 7. — *Paul*: Krankheitsforschg 5, 192 (1928). — Virchows Arch. 270, 785 (1929). — Beitr. path. Anat. Festschrift für Prof. *Pommer*, 87, 503 (1931). — *Pavanz*: Virchows Arch. 242, 138 (1923). — *Peisachowitsch*: Virchows Arch. 274, 215 (1930). — *Petroff*: Virchows Arch. 252, 550 (1924). — *Pick, L.*: Med. Klin. 1927, H. 3. — *Pighini u. de Paoli*: Biochemica e Ter. sper. 12, 49 (1925). — *Pisani* u. *Stewart*: Zit. nach *G. Bayer*. — *Pollak*: Arch. f. exper. Path. 61, 157 (1909). — *Popper* u. *Wozasek*: Virchows Arch. 279, 819 (1931). — *Priesel*: Disk.bem. Verh. Ver.igg path. Anat. Wien, 26. März 1928. — *Rabin*: Arch. of Path. 7, H. 2 (1929). — *Radosavljevic* u. *Sekulic*: Wien. Arch. inn. Med. 20, 81 (1930). — *Richard* u. *Plant*: Amer. J. Physiol. 59, 144, 184, 191 (1922). — *Ricker*: Zit. bei *Lubarsch*. — *Röfle*: Disk.bem. Verh. dtsch. path. Ges. Wien 1929. — *Rolleston*: West Lond. med. J. 38, 982. — *Romm* u. *Kuschnir*: Frankf. Z. Path. 36, 614 (1928). — *Roth*: Zit. nach *Schultz*. — *Saltykow*: Beitr. path. Anat. 43, 147 (1908). — Verh. dtsch. path. Ges. 1926, 398. — *Scabell*: Dtsch. Z. Chir. 185, 1 (1924). — *Scheerer*: Netzhaut und Sehnerv. Erg. Path. 21; Erg.-Bd. 2, 1 (1927). — *Schkawera*: Z. exper. Med. 34, 217 (1927). — *Schlesinger*: Wien. med. Wschr. 1930, 694. — *Schmidt, H.*: Virchows Arch. 251, 8 (1924). — *Schröder*: Virchows Arch. 268, 291 (1928). — *Schur* u. *Wiesel*: Wien. klin. Wschr. 1907, 23, 27, 51. — *Seemann*: Beitr. path. Anat. 83, 705 (1929). — *Solotuchin*: Z. Anat. 90, 288 (1929). — *Soos*: Beitr. path. Anat. 85, 611 (1930). — *Ssyssojew*: Virchows Arch. 256, 705 (1926). — *Stämmeler*: Beitr. path. Anat. 71 (1923). — Arch. klin. Chir. 153, 550 (1928). — Beitr. path. Anat. 80, 512 (1928). — *Stangl*: Verh. dtsch. path. Ges. 5, 32 (1903). — *Stoerk*: Beitr. path. Anat. 43, 393 (1908). — *Stoerk* u. *Epstein*: Frankf. Z. Path. 23, 263 (1920). — *Tamman*: Beitr. path. Anat. 73, 307 (1925). — *Terplan*: Virchows Arch. 262, 431 (1926). — *Thomas*: Frankf. Z. Path. 16, 376 (1915). — *Thornton*: Clin. Soc. trans. Lond. 33, 150 (1890). — *Trendelenburg, Heffter*: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 2, 2. T., S. 1130. 1924. — *Vaquez, Donzelot* u. *Geraudel*: Presse méd. 1929, 169. — *Varela, Colazo, Moreau* u. *Rubino*: Virchows Arch. 274, 270 (1930). — *Volhard*: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 33, 422 (1921); 35, 134 (1923). — Wien. med. Wschr. 1922, 429. — *Waldmann*: Z. exper. Med. 35, 347 (1928). — *Wassermann*: Z. Zellforschg 3, 235 (1926). — *Weinberg*: Zit. nach *G. Bayer*. — *Weltmann*: Beitr. path. Anat. 56, 278 (1913). — *Wiesel*: Z. Heilk. 26 (1905); 27 (1906); 28 (1907). — Wien. klin. Wschr. 1909, 401. — *Wilson* u. *Willis*: J. of med. Res. 24. — *Winkel, M.*: Dtsch. Arch. klin. Med. 159, 1 (1928). — *Yuasa*: Beitr. path. Anat. 80, 570 (1928). — *Zehbe*: Virchows Arch. 201, 150 (1910). — *Zikowsky*: Wien. klin. Wschr. 1930. — *Zucker*: Wien. klin. Wschr. 1929, 1045. — *Zuelzer*: Berl. klin. Wschr. 1901, 1209.