

(Aus dem Kiewer Tuberkulose-Institut [Direktor: Dr. K. Bohmenko].)

Beitrag zur Morphologie der Nebennieren bei Tuberkulose.

Von

Dr. Eduard Hausmann.

(Eingegangen am 12. März 1923.)

Der Zweck der vorliegenden Arbeit war, die morphologischen Veränderungen in den Nebennieren bei Tuberkulose an dem gesammelten Material zu verfolgen, sie mit den bereits vorhandenen Schrifttumsangaben zu vergleichen und nach Möglichkeit zu begründen. Wenn mein morphologisches Material auch nicht sehr groß ist, so hoffe ich doch einen verwertbaren Beitrag zu der, in der Überschrift genannten, Frage geben zu können. Daß die Nebennieren bei Infektionskrankheiten, besonders bei Tuberkulose, gewisse morphologische Veränderungen aufweisen, ist genügend bekannt (z. B. *Landau, Sysak, Kiyokawa*), man bekommt aber während der Autopsien Tuberkulöser den Eindruck, daß die Nebennieren bei dieser Krankheit vielleicht eine größere Rolle spielen, als ihnen bis jetzt zugeschrieben wurde. Diese Frage zu lösen ist Sache der Kliniker und Experimentatoren, die jedoch ohne morphologische Grundlage nicht auskommen können.

Unser Material umfaßt 61 Sektionsfälle von Tuberkulose verschiedener Formen, vorwiegend im letzten Stadium, deren Nebennieren histologisch untersucht wurden. Dem Alter nach verteilen sich die Fälle folgendermaßen: von 18—19 Jahren 3; von 20—29 Jahren 28; von 30—39 Jahren 21; von 40—49 Jahren 6; von 50 bis 52 Jahren 3 Fälle. Seziert wurden die Leichen meist 10—12 Stunden nach dem Tode, selten später, was für die Erhaltung des Nebennierenbaus sehr wichtig ist, da sie leicht der Autolyse ausgesetzt sind. Die vom umgebenden Fettgewebe befreiten Drüsen wurden getrennt gewogen und in 10% Formalin fixiert. Damit dieses möglichst schnell ins Innere des Organs dringen konnte, wurden in die Nebennieren Einschnitte gemacht, oder aus ihnen 3—5 mm starke Scheiben ausgeschnitten, die später histologisch untersucht wurden. Die Schnitte wurden auf dem Gefriermikrotom, (für welches gerade die Nebennieren ein sehr passender Gegenstand sind) in sagittaler Richtung gemacht und waren durchschnittlich 10—15 μ dick. Auf die Bedeutung der sagittalen Schnittrichtung, bei welcher Rinde und Mark gleichmäßig getroffen werden, wies bereits *Landau* (1915) hin. Jede Nebenniere wurde auf dreierlei Art gefärbt: a) Alaun-Hämatoxylin mit Differenzierung in salzsaurem Alkohol und ergänzender Eosinfärbung, b) Sudan III + Hämatoxylin und c) Krystallviolett. Zur Untersuchung wurden Objektive 3 und 6 und Okular 4 benutzt.

Das Gewicht der Nebennieren schwankte zwischen 3,5 und 9,0 g. Das Durchschnittsgewicht betrug für eine Drüse 6,3 g. Die männlichen Nebennieren wogen durchschnittlich 6,4, die weiblichen 6,0 g. Ich beobachtete ebenfalls einen Gewichtsunterschied zwischen den rechten und linken Nebennieren (6,0 und 6,5 g), dem ich aber keine besondere Bedeutung beimessen möchte, da die Zahl der rechten und linken abgewogenen Drüsen nicht gleich war. Das größte Gewicht (9 g) wurde bei einem 35jährigen Manne mit Lungentuberkulose, tuberkulöser Meningitis und Atherosklerose beobachtet; die Nebenniere selbst war blutüberfüllt (das wurde aber auch bei leichten Nebennieren gefunden). Das geringste Gewicht (3,5 g) fand ich bei einem 18jährigen Manne mit Lungen-, Kehlkopf- und Darmtuberkulose und tuberkulösem Pyopneumothorax, bei welchem die Nebennieren sehr klein, dünn, blutüberfüllt und wasser-süchtig waren.

Amyloidmassen fand ich in unserem Material in 8 Fällen (13%), von denen 7 Fälle allgemeine Amyloidose (Leber, Nieren, Milz, Darm usw.) aufwiesen. Die amyloide Substanz trat in wechselnder Menge, vorwiegend in der Zona fasciculata, Zona reticularis und in den Gefäßwandungen, selten und spärlich in der Zona glomerulosa und im Mark auf. Am meisten Amyloid war in einem Falle produktiver Lungen- und Darmtuberkulose und allgemeiner Amyloidose vorhanden, und zwar in der Fasciculata, Reticularis und in den Gefäßen. Diese vorwiegende Lokalisierung der Amyloidmassen in diesen beiden Schichten beobachteten auch *Landau* und *Dietrich-Siegmund*.

Die Lipide der Nebennierenrinde verhielten sich folgendermaßen: in 88,6% der Fälle wurde eine Verminderung der Lipide in der Rinde beobachtet, welche in 65,5% aller Fälle bedeutend war. Am meisten Fette behielt die Fasciculata, am wenigsten fand ich sie in der Reticularis. Doppelbrechende Lipide wurden sehr selten beobachtet, verschwanden also früher als die übrigen. Dagegen wurde in 7 Fällen (11,4%) eine pathologische Fettvermehrung gesehen, welche sich auch auf die Glomerulosa erstreckte. Morphologisch zeigten sich die Fette als große und kleine Tropfen, wobei diese zuweilen fein wie Staub waren (nach *Dietrich* „Aufsplitterung“ der Fette). Am häufigsten vergesellschafteten sich die großen Tropfen in verschiedenem Verhältnis mit kleinen Tröpfchen (vgl. *Deucher*, *Sysak*) zuweilen aber fand ich auch im ganzen Präparat annähernd gleich große Fetttropfen. Die Aufsplitterung der Fette wurde vorzugsweise in der Fasciculata beobachtet, waren aber große und kleine Tropfen vorhanden, so befanden sich jene meist in der Glomerulosa. Die Fasciculata scheint demnach die Fette stärker abzubauen, als die Glomerulosa. In manchen Fällen befand sich das Fett nicht nur in den Drüsenzellen der Rinde, sondern in Form von kleineren Tropfen auch im Bindegewebe der Rinde und des Markes. Dieses Aufsammeln der Lipidsplitter durch das Zwischengewebe weist

auf einen Zerfall und folglich auch auf eine Verminderung der Lipoiden hin. Es ist bemerkenswert, daß in 3 Fällen (von 7, s. oben) von pathologischer Fettvermehrung im Zwischengewebe ebenfalls Fetteilchen beobachtet wurden, so daß man auch hier eine *beginnende*, auf den ersten Blick nicht bemerkbare Fettverminderung vermuten kann. In einem Falle war eine Fettembolie der Nebennierengefäße vorhanden (Diagnose dieses Falles: Tuberculosis pulmonum productiva, Ulcera tuberculosa laryngis et intestini crassi. Atherosclerosis incipiens).

Die Lipoiden waren meist unregelmäßig in allen Rindenzonen verteilt: Es wurden Zonen mit bedeutendem Fettgehalt beobachtet, während das Fett in den anderen Zonen vermindert war und selbst völlig fehlen konnte, oder die Fetttropfen waren in allen Zonen vorhanden, aber inselartig verteilt. Diese Befunde weisen auf eine pathologische Dynamik der Lipoiden, und zwar auf eine Verminderung derselben hin. Normalerweise enthält die Nebennierenrinde eine bedeutende Fettmenge, wobei die Lipoiden physiologisch in der Fasciculata, in geringerem Grade in der Reticularis, lokalisiert sind. Die Glomerulosa enthält in der Norm keine Lipoiden, und erscheint als eine die Lipoiden zum Ersatz aufnehmende Schicht; ebenso schwer, wie sie die Fette aufnimmt, gibt sie sie wieder ab. Demnach kann eine Fettanhäufung in der Glomerulosa als pathologisch betrachtet werden. Landau stellte ein Schema auf, nach welchem man auf Grund des histologischen Bildes über den Fettstoffwechsel in den Nebennieren urteilen kann. Nach diesem Schema finden wir in unserem Material folgende Zahlen: 1. pathologische Fettvermehrung 11,4%; 2. Fettverminderung, die auf eine pathologische Fettvermehrung gefolgt war: a) Beginn des Prozesses 23%, b) fortgeschrittene Verminderung 21,3%, c) fast völliger Fettschwund (aber mit Fetttropfen in der Glomerulosa) 13,1%; 3. primäre Fettverminderung: a) mäßig ausgeprägt 8,2%, b) stark ausgeprägt, bis zum fast völligen Schwund 23%. Aus diesen Zahlen entnehmen wir, daß in 68,8% aller Fälle (1 und 2a, b, c) eine pathologische Fettvermehrung vorhanden war oder noch besteht. Eine primäre oder sekundäre *starke* Fettverminderung beobachteten wir in 36,1%, also in etwa $\frac{1}{3}$ der Fälle.

Spezifische tuberkulöse Affektionen der Nebenniere wurden sehr selten (in 3 Fällen ¹ = 5%) beobachtet. Die Tuberkel waren stets klein, ganz vereinzelt, und wiesen nicht immer die charakteristischen Langhansschen Riesenzellen auf. In 2 Fällen befand sich der Tuberkel im Mark und erstreckte sich teilweise auf die Reticularis, im 3. Falle lag er in der Fasciculata. Addison'sche Symptome wurden in unseren Fällen nicht beobachtet.

In 44% wurde eine, meist mäßige, Blutüberfüllung beobachtet, die sehr häufig mit einer Vermehrung des Bindegewebes vergesellschaftet

¹ Auffallend ist, daß in allen 3 Fällen in der Rinde nur Lipoidspuren vorhanden waren. In einem dieser Fälle war die Markschiebt atrophisch.

war; sie wurde in 23 % aller Fälle beobachtet und ließ keine bestimmte Lokalisierung erkennen, man kann nur sagen, daß eine stärkere Vermehrung des Bindegewebes in der Fasciculata und Glomerulosa beobachtet wurde, wo sie zuweilen mit einer Sklerose der Fasern und häufig mit einer Atrophie der Glomerulosa einherging. Nach *Landau, Aschoff* u. a. ist die Atrophie der Glomerulosa mit dem Alter verbunden, und auch bei uns wurde sie bei älteren Personen stets stärker ausgeprägt gefunden.

In 14 Fällen (23 %) wurde in unserem Material ein braunes Pigment in den Reticulariszellen beobachtet, am häufigsten kam es nach dem 30. Lebensjahre vor, und nur zweimal bei 20jährigen Individuen (wo es schwach ausgeprägt war). Eine auffallend starke Pigmentierung beobachtete ich in 3 Fällen im Alter von 39, 50 und 52 Jahren. Es bestätigt sich also *Landaus* Beobachtung, daß das Pigment erst im späteren Alter, meist nach dem 20. Lebensjahre, auftritt. Nach *Hueck* und *Tuczek* gehört dieses Pigment der Gruppe der Lipofuscine an und ist somit ein Abnutzungsprodukt der Zellen der entwicklungsgeschichtlich ältesten Nebennierenschicht — der Reticularis. Es ist bezeichnend, daß die Pigmentierung in 10 Fällen beim männlichen Geschlecht und nur in 4 Fällen beim weiblichen gefunden wurde (bei etwa gleicher Verteilung der Altersgruppen bei beiden Geschlechtern in unserem Material).

In der Mehrzahl unserer Fälle (75,4 %) beobachtete ich kleine Infiltrate aus Lymph- und Plasmazellen, welche sich hauptsächlich in der Marksubstanz — in den Venenwandungen oder neben der Vene — lokalisierten, viel seltener sah ich sie in der Rinde oder unter der Kapsel.

In 60 % wurden verschiedene regressive Veränderungen in der Nebennierenrinde beobachtet, die sich am häufigsten in einer Kernveränderung (Hyperchromatose, Pyknose, Karyolyse) äußerten. Ferner war in 3 dieser Fälle eine Erscheinung zu beobachten, welche *Dietrich* mit „wabige Degeneration“ bezeichnet, d. h. die Drüsenzellen wiesen gruppenweise eine Auflockerung und Vakuolisierung des Zelleibs auf; es muß unterstrichen werden, daß diese veränderten Stellen *nicht den Fettanhäufungen entsprechen*, daß also die Vakuolen nicht die Hohlräume darstellten, aus denen bei der Bearbeitung mit Alkohol die Fetttropfen entfernt worden waren. In einem dieser 3 Fälle war eine hauptsächlich exsudative Lungentuberkulose vorhanden, die anderen zwei wiesen eine gemischte exsudativ-produktive Form von Lungentuberkulose auf, und der eine derselben war mit Tuberkulose der Harnorgane, des Darmes und des Kehlkopfes, der andere mit Endokarditis und Thrombose der Vena femoralis verbunden. In 6 Fällen sah ich zwischen den Zellen der Zona reticularis kugelförmige, hyaline Gebilde, die morphologisch roten Blutzellen ähnlich waren, diese aber 2—3mal an Größe übertrafen. Es waren wahrscheinlich jene Bildungen, welche von *Dietrich* und *Siegmund*

erwähnt wurden, und welche *Marchand* und *Gierke* als künstliche Gebilde betrachten, die beim Herausnehmen der Nebennieren entstehen.

Landau fand in fast $\frac{1}{3}$ aller Nebennieren hyperplastische Zellgruppen oder Adenome der Rindensubstanz. Auch in unserem Material konnte ich in 23% der Fälle solche Zellgruppen in der Rinde selbst, oder in Form von Rindenadenomen in der Markschiicht finden. Es ist charakteristisch, daß der Fettgehalt in diesen Adenomen stets vom Fettgehalt in den anderen Rindenzellen verschieden ist: sie können mehr oder auch weniger Fett enthalten, als die übrigen Zellen (dasselbe beobachtete auch *Landau*). Mit dem Alter treten die Adenome häufiger auf, und zwar: von 20—29 Jahren 18%, von 30—39 Jahren 20%, von 40—52 Jahren 55%.

In 5 Fällen (8%) konnte eine Atrophie der Marksubstanz als Ganzes festgestellt werden, d. h. sie war sehr schmal, ihre Zellen jedoch schienen nicht verändert. Ein Zusammenhang dieser Atrophie mit anderen Erscheinungen in der Nebenniere, oder mit besonderen Formen der Tuberkulose konnte nicht gefunden werden.

Vergleichen wir nun unsere Befunde mit den Schrifttumsangaben, so finden wir meist eine Übereinstimmung mit ihnen, können aber auch manche Abweichungen feststellen. So übertrifft das hier festgestellte Durchschnittsgewicht (bei Männern 6,4, bei Frauen 6,0 g) das von *Schiff* angeführte (bei Männern 5,85, bei Frauen 5,55 g). Es sei hier noch erwähnt, daß *Kiyokawa* bei verschiedenen Zuständen der Nebennieren eine erhebliche Schwankung ihres Gewichtes (zwischen 8,4 und 13,2 für das Drüsenpaar) fand. Vorliegende Beobachtung konnte auch die Angaben *Landaus* nicht voll bestätigen, daß nämlich zwischen Pigmentierung der Reticularis und dem Fettgehalt der Nebennieren kein Zusammenhang bestehe, denn in unserem Material fiel die Pigmentierung der Reticularis meistens mit erheblichem Fettschwund zusammen, es machte den Eindruck, als ob die Abnutzung der Zellen bei fettarmen Nebennieren stärker ist, als bei fettreichen. Die lymphocytären Infiltrate beobachtete ich im Gegensatz zu *Landau* und *Kiyokawa* nicht in der Rinde, sondern meistens in der Markschiicht. Auch *Sysak* fand sie bei Scharlach vorzugsweise im Mark. Gegen die Annahme *Marchands* und *Gierkes*, daß die hyalinen Kügelchen in der Reticularis künstliche Gebilde seien, kann man einwenden, daß sie öfter gesehen werden müssen, als z. B. in unserem Material (10%), wurden doch die Nebennieren alle auf die gleiche Weise herausgenommen und präpariert! Es scheint mir richtiger, diese Bildungen dennoch, entweder als im Leben entstandene Veränderungen von Gewebszerfall oder aber als Anzeichen einer beginnenden postmortalen Autolyse zu betrachten. Für die letztere Annahme spräche ihre zentrale Lokalisation (in der Nähe der Marksubstanz). *Landaus* Hinweis, daß die Rindenadenome zweimal häufiger in fettreichen Nebennieren beobachtet wurden, konnte an unserem Material ebenfalls

nicht bestätigt werden, da ich sie in gleichem Maße in fettreichen, wie in fettarmen Nebennieren fand.

Nicht alle genannten morphologischen Veränderungen der Nebennieren können als für die Tuberkulose charakteristisch bezeichnet werden. Die Gewichtsschwankungen können in unserem Material weder mit der Tuberkuloseform, noch mit dem Fettgehalt der Nebennieren, noch mit Kreislaufstörungen (Blutüberfüllung, Wassersucht usw.) in Zusammenhang gebracht werden, denn beim Vergleich dieser Befunde wurde keine Gesetzmäßigkeit beobachtet. Die kleinzelligen Herde kommen bei den verschiedensten Erkrankungen vor (*Lubarsch, Paunz, Sysak*). *Sysak* betrachtet dieselben als Endprodukte verschiedener Aufsaugungsvorgänge auf Grund exogener infektiös-toxischer Schädigungen oder gewisser endogener Einflüsse. Nach *Landau* lassen sich diese Infiltrate nicht einmal mit Infektionskrankheiten überhaupt in Zusammenhang bringen. Die inselförmig angeordneten hypertrophischen Rindenzellen, soweit sie nicht im Mark liegen, sondern sich zwischen kleineren Zellen der Rinde selbst befinden, sind durch verstärkte Lipoidaufnahme vergrößert (*Landau und Dietrich-Siegmund*). Als unspezifisch muß auch das Vorhandensein oder Fehlen des Pigments in der Zona reticularis betrachtet werden. *Kiyokawa* stellte in seinem Material eine Spärlichkeit der Pigmentkörnchen fest, was vielleicht mit der Häufigkeit der tödlichen Tuberkulosefälle in jungem Alter zu erklären ist, wenn die Pigmentierung noch schwach ausgeprägt ist; jedenfalls kann diese Annahme durch unser Material bestätigt werden (s. oben). Die Vermehrung des Bindegewebes kann in unseren Fällen am ehesten mit örtlichen, chronischen Kreislaufstörungen verbunden werden. *Landau* beobachtete eine Vermehrung des Bindegewebes bei schleichender Tuberkulose.

Die regressiven Veränderungen — Zellatrophie, Kerndegeneration, Amyloidablagerung — können schon eher mit einer spezifischen Erkrankung verbunden werden (diese Veränderungen sind aber auch bei anderen Infektionskrankheiten beschrieben worden). Bekanntlich tritt Amyloid bei chronischen Infektionen und Eiterungen am häufigsten auf; in unserem Material wurde es in 2 Fällen bei tuberkulöser Peritonitis, in 3 Fällen bei produktiver Lungentuberkulose und in 3 Fällen bei kavernöser Lungentuberkulose, von denen einer mit spezifischer Meningitis und Enzephalitis vergesellschaftet war, beobachtet. Die regressiven Veränderungen in den Zellen und Kernen können mit toxischen Einflüssen erklärt werden, um so mehr, da *Dietrich* die Nebennierenrinde als Reaktionsort gegen infektiös-toxische Schädigungen betrachtet, und *Aschoff* eine Giftbindung in der Nebennierenrinde für wahrscheinlich hält. Hiermit bringt *Aschoff* auch die Verminderung der Lipide in der Nebennierenrinde in Zusammenhang. Der Lipoidgehalt (speziell Cholesterin) hängt auch vom Spiegel des Blutcholesterins ab, denn die Lipide werden in den Nebennieren nicht gebildet, sondern nur abgelagert und die Blutlipide

sind bei Tuberkulose, wie bei anderen septischen Erkrankungen, vermindert. Eine Lipoidverminderung wurde in den Nebennieren auch von *Landau*, *Kiyokawa*, *Sysak* u. a. bei Tuberkulose beobachtet. Im Zusammenhang mit den Beobachtungen von *Weltmann* und *Dietrich* (Lipoidvermehrung in der Nebenniere bei perakuten Infektionen) ist es beachtenswert hervorzuheben, daß auch unser Material solche Fälle mit gegenwärtiger, oder früher stattgehabter, Lipoidvermehrung aufweist (im ganzen 68,8%, also in der Mehrzahl der Fälle). Es scheint mir, daß dieser Befund zu den morphologischen Veränderungen der Nebennieren gerechnet werden kann, welche mit der tuberkulösen Erkrankung in Zusammenhang gebracht werden können, und zwar scheint sie den früheren Tuberkulosestadien eigen zu sein, da in unseren Fällen eine pathologische Fettvermehrung der Rinde bei plötzlich eingetretenem Tod (nach Eingriffen, spontanen Pneumothoraces usw.) beobachtet wurde, wo also der Tod, nicht wie gewöhnlich als Folge einer allmählichen Inanition und Intoxikation, sondern schon früher eintrat. Ich will hier an *Landaus* Satz erinnern, daß in einer großen Zahl von Todesfällen das Versagen der Funktion der Nebennierenrinde, infolge von Lipoidmangel, eines der wichtigsten und letzten Endglieder in der Kette der den Tod auslösenden Umstände darstellt, denn das Vorhandensein der Lipide in der Nebennierenrinde ist für die Arbeit der Marksubstanz und des gesamten sympathischen Nervensystems — folglich auch für das Leben — sehr wichtig. *Löschke* gibt an, daß die bei akuten Infektionskrankheiten in den Vordergrund tretende Herzschwäche, welche den Tod auslösen kann, nicht so durch Toxinwirkung als durch Adrenalinmangel hervorgerufen wird. So können auch wir mindestens 36% unserer Todesfälle, wo in den Nebennieren nur Lipoidspuren vorhanden waren, mit dem Funktionsausfall der Nebennierenrinde erklären.

Zum Schluß möchte ich nochmals hervorheben, daß spezifische tuberkulöse Veränderungen der Nebennieren in unserem Material höchst selten beobachtet wurden (5%). Wenn dieser Hundertsatz an größerem Material bestätigt werden sollte, und wenn man in Betracht zieht, daß die Nebennieren bei der Tuberkulose eine nicht geringe Rolle spielen, was aus den mannigfaltigsten Veränderungen derselben zu ersehen ist, so liegt der Gedanke nicht fern, daß die Nebennieren vielleicht einen eigenartigen antituberkulösen Stoff enthalten. Muß nun dieser Stoff im Adrenalin oder in den Lipiden (deren Rolle bei der Tuberkulose häufig erwähnt wird), oder in irgendwelchen anderen Stoffen gesucht werden, diese Frage zu beantworten ist Sache der experimentellen Laboratorien.

Schrifttum.

Aschoff: Verh. dtsch. path. Ges. 1908. — Angef. nach *Dietrich-Siegmund*. — *Deucher*: Angef. nach *Dietrich-Siegmund*. — *Dietrich-Siegmund*: Die Nebenniere und das chromaffine System. Aus *Henke-Lubarsch*, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 8. 1925. — *Hueck* u. *Tuczek*: Angef. nach *Landau*. — *Kiyokawa*: Frankf. Z. Path. 29. Ref. Zbl. Tbk.forsch. 20. — *Landau*: Die Nebennierenrinde. Jena: Gustav Fischer 1915. — *Löschke*: Angef. nach *Sysak, I.* *Lubarsch*: Angef. nach *Sysak, I.* — *Marchand* u. *Gierke*: Angef. nach *Dietrich-Siegmund*. — *Paunz*: Angef. nach *Sysak, I.* — *Schilf*: Angef. nach *Dietrich-Siegmund*. — *Sysak, I.*: Beitrag zu pathologischen Veränderungen bei Scharlach. Virchows Arch. 259, H. 3. — Unspezifische Veränderungen bei Tuberkulose. Ukrain. med. Arch. 1930. — *Weltmann*: Angef. nach *Dietrich-Siegmund*.
