

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Kopenhagen
[Direktor: Prof. Dr. med. *Poul Møller*].)

Zwei Formen von Nebennierentumoren und ihre möglichen Beziehungen zur Arteriosklerose.

Von
Jørgen Hoffmeyer.

Mit 9 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 17. Januar 1938.)

Beim Studium der Ätiologie und Pathogenese der Arteriosklerose hat der Tierversuch eine große Rolle gespielt. Zwar ist es bisher nicht gelungen, einen der menschlichen Arteriosklerose genau entsprechenden Zustand zu erzeugen, doch meinen viele Forscher durch die Tierversuche wertvolle Ergebnisse, namentlich in pathogenetischer Hinsicht, erhalten zu haben.

Voran stehen bekanntlich die Versuche mit Adrenalin und Cholesterin.

Die „Adrenalsklerose“ wurde erstmalig 1903 von *Josué* beschrieben, der durch wiederholte Adrenalininjektionen an Kaninchen Nekrose und Verkalkung in der *Media* der größeren Gefäße erzeugte. Die „Cholesterinsklerose“ ist dagegen durch Lipoidose und Verdickung der Gefäß*intima* charakterisiert, und wurde erstmalig anscheinend von *Ignatowski* im Jahre 1908 durch experimentelle Fütterung mit animalischem Protein erzeugt; doch erst 1912 wurde von *Anitschkow* und *Chalatow* festgestellt, daß die Veränderungen durch Verabfolgung von reinem Cholesterin erzeugt werden können, das in vegetabilischem Öl gelöst ist. Während sich die Adrenalsklerose bei Kaninchen deutlich von der menschlichen Arteriosklerose unterscheidet, weist die Cholesterinsklerose viele morphologische Ähnlichkeiten mit ihr auf; *Anitschkow* hält die beiden Prozesse daher in wesentlichen Punkten für analog.

Durch die Tierversuche mit Adrenalin und Cholesterin wurde die Aufmerksamkeit auf die möglichen Beziehungen der Nebenniere zur Pathologie des Gefäßsystems gelenkt.

Man weiß allerdings nur herzlich wenig von der Funktion des Nebennierenmarks, und auch von der Nebennierenrinde weiß man nichts ganz Sicher. Doch ist es z. B. denkbar, daß krankhafte Zustände mit vermehrter Adrenalinproduktion in ursächlichem Zusammenhang mit gewissen Gefäßveränderungen stehen, und daß das Problem der Cholesterinsklerose in engem Zusammenhang mit dem Cholesterinstoffwechsel im allgemeinen steht und daß es im besonderen vielleicht auch mit der Frage eines Einflusses der Nebennierenrinde in Verbindung gebracht werden könnte. Man hoffte daher, durch das Studium gewisser Nebennierengeschwülste zu erfahren, wie sich eine Hyperfunktion des Rinden- bzw. Markgewebes äußert, um dadurch Vergleichsgrundlagen bei der Bewertung der Tierversuche erhalten zu können. Wir wollen hier 2 Fälle

von Nebennierentumoren mitteilen, die in diesem Zusammenhang von einigem Interesse sein dürften.

Fall 1. Krankengeschichte. F. K., 25jähriger Maurer. Aufgenommen 3. 11. 36 auf med. Abt. B. des Reichshospitals¹. Früher im wesentlichen immer gesund. Vor einem Jahr traten Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Müdigkeit auf. 9. 1.: Stärkerer Schwindelanfall, stürzte mit dem Rad, war benommen, unruhig, hatte Erbrechen, Kopfschmerzen und klonische Krämpfe, Temp. 39°. Blutdruck 200/130 mm Hg. Nach einigen Monaten Besserung, aber dann wieder Kopfschmerzen, Benommenheit und Unruhe; Blutdruck 165/110 mm Hg. Leichte Albuminurie. 14 Tage später ein dritter Anfall, jetzt mit *Nebelsehen*; Blutdruck 200/140 mm Hg. Die Klagen hielten seitdem an: Kopfschmerzen, Müdigkeit, ab und zu Schwindelgefühl. Häufig Übelkeit und Erbrechen, manchmal Herzklagen. Blutdruck ungefähr 200 mm Hg. Die Libido im letzten Halbjahr stark zurückgegangen.

Augenuntersuchung bei der Aufnahme: Retinitis albumin. *Röntgenuntersuchung* der Nieren und Harnwege: Wahrscheinlich Tumor am linken Nierenpol, der den oberen Teil des Nierenbeckens komprimiert. *Blutdruck* schwankend: 175—280 mm Hg. Der Urin enthält Eiweiß, keinen Zucker. *Blutzuckerbestimmung:* 0,098 g %. *Zuckerbelastungsprobe ergibt normale Kurve.* Herzgrenzen verbreitert. Am 20. 11. plötzlich linksseitige Extremitätenparese und kurz danach linksseitige Facialisparesen und Sprachstörungen; Blutdruck 280 mm Hg. Venaesectio von 600 ccm ohne Besserung; in der Folge Bewußtlosigkeit und am 20. 11. um 22 Uhr Tod.

Autopsie am 21. 11. um 10 Uhr. Aus dem Sektionsprotokoll (Nr. 342/36): Leiche eines jungen Mannes. Gewicht 58 kg. Länge 155 cm. Ernährungszustand gut. Kräftiger Körperbau. Starke Behaarung. Haut nirgends krankhaft pigmentiert. Tonsillen vergrößert. Lungen: Leichte Anschoppung basal; keine Pneumonie, keine Metastasen; die Bronchien enthalten etwas schaumige Flüssigkeit. Das Herz ist vergrößert, wiegt 400 g, sein Umfang beträgt 26 cm. Wanddicke des linken Ventrikels 2,5 cm, sehr starker Rigor cordis; an Klappen oder Ostien nichts Abnormes. Rechte Ventrikelwand kaum hypertrophisch. Keine Fibrose der Herzmuskulatur. Die *Coronararterien* zeigen unmittelbar am Ursprung kissenartige Intimaverdickungen mit gelblichen Flecken. Das Lumen ist hier etwas verengt. *Art. pulm.* o. B.

Aorta. Von normaler Form; keinerlei Dilatation. Die Innenseite ist glatt, ohne Ulceration oder Thromben, aber *fast überall etwas höckig mit flachen, kissenförmigen, derbaren Erhebungen*, die an mehreren Stellen recht dicht aneinanderliegen; sie finden sich in gleichem Ausmaß in der Aorta abdominalis und an den oberen Aortapartien. Nirgends makroskopisch Kalkablagerungen. In den unteren Abschnitten der Aorta thoracalis und den oberen der Aorta abdominalis sieht man *an mehreren Stellen gelbliche Flecken* (Lipoidose), besonders an den Abgängen der Äste; nirgends deutliche Atherombildung. Die makroskopische Untersuchung der basalen Hirnarterien und der Nierengefäße zeigt diese etwas klaffend, ergibt aber sonst keine sicheren Anzeichen von Arteriosklerose. Die *Leber* ist von normaler Form und Größe. Gewicht 2000 g. Das Parenchym ist etwas blutüberfüllt. Die *Milz* wiegt 147 g. *Rechte Niere* wiegt 147 g. Kein Zeichen von Nephritis; Kapsel leicht ablösbar, Schnittfläche normal. *Linke Niere* ist am Nebennierentumor adhärenz (s. später), zeigt im übrigen einen der rechten Niere entsprechenden Befund.

Gehirn. Akute ödematöse Veränderungen der Hirnhaut beider Hemisphären. Auffallend ist sofort eine gut hühnereigroße, massive Blutung in der rechten Hemisphäre, die in der Mitte liegt, oben seitwärts vom Seitenventrikel, ohne denselben

¹ Für die Benützung des Journals spreche ich Herrn Prof. Dr. med. E. Warburg meinen besten Dank aus.

zu durchbrechen. Die Blutungskavität reicht dicht an die Fissura Sylvii, erstreckt sich aber nicht in die basalen Hirnkerne hinein; sie ist etwas unregelmäßig begrenzt und gewunden. Außerhalb der massiven Blutung sieht man im umgebenden Gehirngewebe zahlreiche kleine, punktförmige Blutungen. Trotz eingehender Untersuchung lässt sich makroskopisch der Ausgangspunkt der Blutung nicht feststellen, man ist hier vorwiegend auf „miliare Aneurysmen“ verwiesen.

Die makroskopische Untersuchung einiger endokriner Drüsen ergibt:

Gl. thyreidea wiegt 24 g, ist von normaler Form und das Gewebe von normaler Konsistenz. *Thymus* wiegt 10 g, das Parenchym etwas graurot, gut abgegrenzt. *Hypophyse* wiegt 51 cg, ist von etwas grob höckrigem Aussehen. *Hoden* von normaler Form und Größe; der rechte wiegt 28 g, der linke 35 g. Das Parenchym zeigt

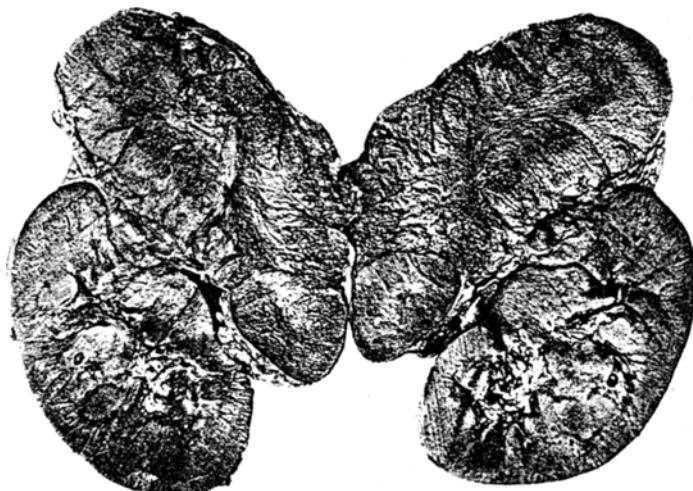


Abb. 1. Sektionschnitt der linken Niere mit Nebennierentumor.

makroskopisch nichts Abnormes. *Rechte Nebenniere* wiegt etwa 13 g. Rindenzone stark gelblich.

An Stelle der *linken Nebenniere* befindet sich ein grobhöckriger, unregelmäßiger Tumor, etwas größer als die Niere, dessen oberer medialer Abschnitt der Niere dicht anliegt. Der Tumor ist fast niorenförmig, misst $11 \times 5,5 \times 6,5$ cm; sein Gewicht beträgt etwa 250 g; er hat eine kugelförmige Prominenz zur Medialseite des oberen Nierenpols hin und wirkt auch komprimierend auf den oberen Teil des Nierenbeckens. Außen hat der Tumor eine dünne, fibröse Kapsel, die Bindegewebssepta in die Tiefe sendet und eine etwas lobuläre Anordnung des Tumorgewebes verursacht. Im unteren Pol des Tumors sieht man eine taubeneigroße, abgegrenzte, selbständige Partie. Im übrigen zeigt der Tumor überall eine gleichmäßige Struktur und eine recht weiche Konsistenz. Er hat *unmittelbar beim Aufschneiden eine hellgelbe Farbe*, nimmt aber sehr bald eine dunkelbraune Färbung an, was anscheinend durch reichlichen Adrenalingehalt

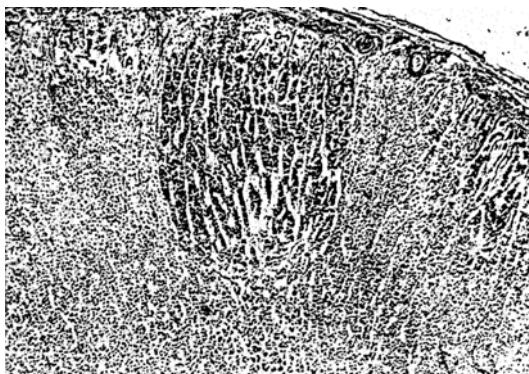


Abb. 2. Hyperplasie der rechten Nebennierenrinde (Häm.-Eos., 30 \times).



Abb. 3. Partie aus der rechten Nebenniere. Polarisiertes Licht. Sehr reichliche anisotrope Substanz in der Rinde (10 \times).

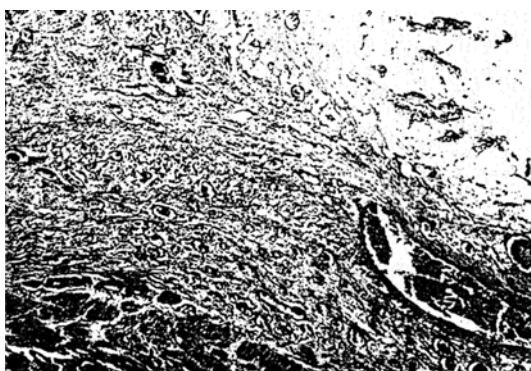


Abb. 4. Rindeninsel in der Kapsel um den Marktumor (Häm.-Eos., 30 \times).

bedingt sein dürfte. Nirgends sieht man Blutungen oder nekrotische Partien. Nirgends Reste normalen Nebennierengewebes.

Sektionsdiagnose. Tumor gl. suprarenalis sin. Haemorrhagia cerebri hemisph. dext. Hypertrophia cordis imprimis ventr. sin. Atheromatosis aortae 1. gr.

Histologische Untersuchung. Rechte Nebenniere: Die Rinde zeigt normale Topographie. Hervorstehend ist eine recht ausgesprochene Vakuolisierung der Zellen. Die Sudanfärbung zeigt die lipoide Natur dieser Vakuolen. Die Lipide erfüllen fast das ganze Protoplasmagebiet der Z. glomerulosa und Z. fasciculata in Form von dichtgelagerten, großen Tropfen, die deutliche Anisotropie und positive Schultzsche Reaktion zeigen. In der Z. reticularis sieht man spärlichere und feinkörnigere Lipoidreaktion ohne sichere Anisotropie. Im Außengebiet der Rindenzone sieht man ein Paar hirsekorngroße Adenome, und an einer Stelle findet man in der äußersten Rindenzone ein hyperplastisches Rindengebiet von ähnlicher Größe. Der Lipidgehalt dieser Gebilde unterscheidet sich schätzungsweise nicht von dem des übrigen Rindengewebes. Das Nebennierenmark zeigt normale trabeculäre-alveolare Zellenanordnung; eine Chromreaktion ist nicht feststellbar.

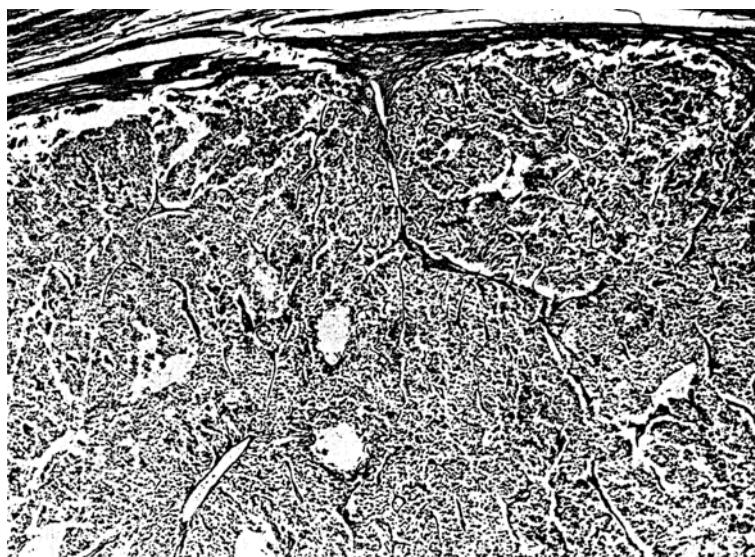


Abb. 5. Partie aus dem Marktumor. Charakteristisch ist die starke Vascularisation und die perivaskuläre Anordnung (Häm.-Eos., 30 \times).

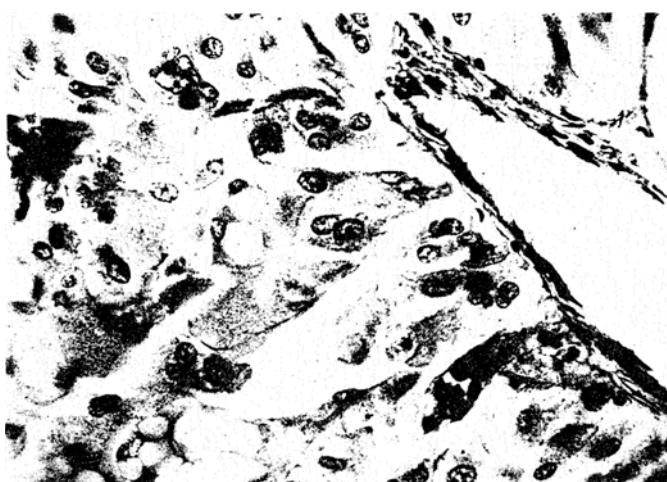


Abb. 6. Marktumor (Helly-Heidenhain). Starke Vergrößerung. Chromaffine Granula intracellulär.

Marktumor. Ganz zu äußerst findet sich eine recht gut entwickelte fibröse Kapsel, die Reste von Nebennierengewebe enthält, die Zellen sind von Z. reticularis-Typ.

In der Kapsel sieht man ferner reichlich glatte Muskulatur und einzelne Ganglienzellen. Das *Geschartstgewebe* selbst zeigt überall ein gleichartiges Aussehen; es besteht aus Klumpen und Strängen großer polygonaler Zellen mit großen ovalen, hellen, exzentrisch gelegenen Kernen.

Die Zellgrenzen sind nicht überall deutlich, so daß man Syncytialgebiete mit 10—20 Kernen und einer Größe von $80\text{ }\mu$ findet; die einzelnen Zellen messen etwa 14—20 μ . Zellen und Zellgruppen sind durch ein sehr reichliches System von Blutgefäßen getrennt, das den wesentlichen Teil des eigentlichen Stromas ausmacht. Auffällig ist die Gruppierung der Tumorzellen, die eine ausgesprochene Tendenz zu zylindrischer Anordnung um die Gefäße herum zeigen und an den Aufbau eines Perithelioms erinnert. Die Zellen bekommen hierdurch einen sehr innigen Kontakt mit dem Blutstrom, der durch Capillaren und Bluträume an der Zellmembran dicht vorbeipassiert; an vielen Stellen sieht man keine deutliche Endothelbekleidung, und hier und da sieht man Zellen einzeln oder in ganz kleinen Gruppen völlig isoliert im Blutstrom; man hat hier den Eindruck einer direkten Zellabstoßung. Charakteristisch für alle Zellen ist eine sehr ausgesprochene chromaffine Reaktion, die in Form dichtliegender, kleiner brauner Granula im Protoplasma auftritt und vielen Zellen einen diffus bräunlichen Ton gibt. Die chromaffine Substanz scheint nicht extracellulär aufzutreten; in einzelnen größeren Venen sieht man zwischen Erythrozyten freie Markzellen mit erhaltenen chromaffinen Granula. Hier und da findet man einzelne große Zellen mit sehr großen Kernen.

Die Muskulatur der Venenwände ist etwas hypertrophisch. An einer ganz vereinzelten Stelle sieht man perivaskuläre Rundzelleninfiltration. Im übrigen keine Zeichen von Entzündung. Nirgends ist Nekrose wahrnehmbar.

Die Aorta zeigt bedeutende Intimaverbreiterung, die an mehreren Orten die Mediadicke erreicht. Die Intima zeigt hier bedeutende Bindegewebshyperplasie, die relativ zellarm ist und die dicke hyalinisierte kollagene Fasern in der Tiefe und in 3—4 Bändern der Lichtung parallellaufend zeigt. Die Sudanfärbung zeigt eine diffuse interstitielle sudanophile Zone zwischen Intima und Media, und an mehreren besonders den makroskopisch beobachteten gelben Flecken entsprechenden Stellen zahlreiche lipoidgefüllte Zellen, die teils kleineren lymphocytähnlichen Typs, teils und überwiegend größeren polyblastähnlichen Typs sind. Atheromatöse Stellen sind nicht ersichtlich. Das Lipoid ist anisotrop. In der Aortenmedia überall verstreut kleine Mengen feinkörnigen Lipoids überwiegend intercellulär den elastischen Lamellen entlang, hier und da aber auch im Protoplasma der Muskelzellen. Das elastische Netzwerk der Aorta zeigt in den tiefen Intimateilen moderate Abspaltung, jedoch nirgends deutliche degenerative Veränderungen.

Das Präparat der A. coronar. post. zeigt bedeutende Intimaverdickung mit kissenartigen Vorwölbungen, die die Lichtungen sternförmig verengen. In den tiefsten Lagen der Intima sieht man mehrere formlose atheromatöse Stellen und im übrigen bindegewebige Hyperplasie reich an lipoidgefüllten Zellen. In den Muskelzellen des innersten Mediaabschnittes feintröpfiges Lipoid.

A. coronar. ant. zeigt ein der A. coronar. post. ähnliches morphologisches Bild. In der A. renalis ähnliche Veränderungen wie in der A. coronar. post. Man sieht Intimahyperplasie, die hier und dort bis in die Vasa afferentia verfolgbar ist. Die Elastica interna ist etwas zerfranst. Die kleinsten Nierenarteriolen sind etwas hyalinisiert, zeigen keine sudanophile Reaktion. Im Nierenparenchym außer feinkörniger Lipoidablagerung in mehreren Tubuli contorti und im Glomerulusepithel keine Befunde. In der A. cerebri media dxt. ist die Intima mehrere-forts verdickt und zeigt sowohl interstitielle als intracelluläre anisotrope Lipoidablagerungen. Die Veränderungen sind jedoch nicht stark ausgeprägt. In der Gehirnsubstanz in der Nähe der großen rechtsseitigen Hemisphärenblutung zeigen die Arteriolen

leichtere Wandhyalinisierung und an vielen Stellen perivaskuläre Erythrocytenanhäufungen; ähnliche Veränderungen zeigen die Arteriolen der Retina.

Gl. thyreoidea, *Gl. parathyreoidea* und *Testis* zeigen histologisch normalen Befund.

Unser Fall zeichnet sich also klinisch durch einen charakteristischen Symptomenkomplex aus, der pathologisch-anatomisch dem Zusammentreffen eines chromaffinen Nebennierentumors mit deutlichen Veränderungen im Gefäßsystem entspricht. Bevor wir uns mit den etwaigen Beziehungen dieser beiden Leiden zueinander beschäftigen, wollen wir einen Blick auf die bisher veröffentlichten Fälle von chromaffinen Tumoren in der Nebenniere werfen, wobei uns in erster Linie das gleichzeitige Vorhandensein von Gefäßveränderungen interessiert, und wir etwaige Hypertensionen oder Herzhypertrophien nicht weiter berücksichtigen wollen.

Der erste Fall von chromaffinem Tumor in der Nebenniere wurde von *Manasse* 1896 beschrieben; seitdem finden wir im Schrifttum mindestens 70 bis 80 gut beobachtete Fälle. Die verschiedensten Bezeichnungen wurden für diese Geschwulstform gebraucht: *Phaeochromocytom*, *Paragangliom* und *Struma supramedullaris*; am geläufigsten ist jedoch die Bezeichnung: *Chromaffiner Tumor*, der direkt auf den Gehalt an chromaffiner Substanz hinweist.

Eisenberg und *Wallerstein* haben eine Übersicht über 53 Fälle gegeben; sie bemühen sich dabei, einen Überblick über die Häufigkeit der wesentlichen klinischen und morphologischen Merkmale zu erhalten, es zeigt sich aber, daß die Beschreibung der meisten Fälle hinreichende anamnestische Angaben vermissen läßt, und daß nur in wenigen Fällen das Gefäßsystem histologisch durchuntersucht ist; in 3 Fällen wurde generelle Arteriosklerose festgestellt ohne Nierenerkrankung und ohne Hypertension. Über die Häufigkeit der Arteriosklerose sind nur spärliche Angaben vorhanden.



Abb. 7. A. coronar. post. (Häm.-Eos., 25 x).

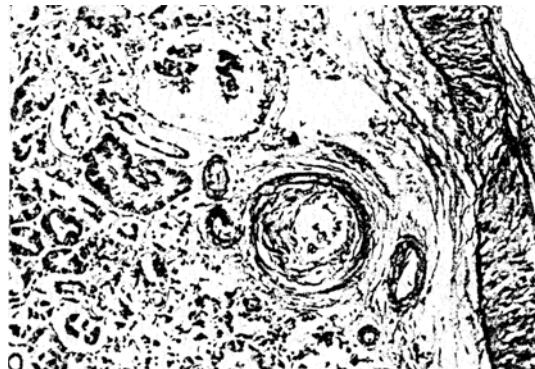


Abb. 8. Nierenarteriole mit Intimaverdickung. Rechts davon die Wand einer größeren Nierenarterie (Orcin.-Häm., 20 x).

Eine erschöpfende Beschreibung der in Rede stehenden Verhältnisse lieferten *Biebl* und *Wichels*; es handelt sich in ihrem Fall um einen 36jährigen Mann, der nach mehreren vorausgegangenen apoplektischen Anfällen an einer apoplektischen Ponsblutung stirbt; man findet einen doppelseitigen chromaffinen Nebennierentumor, gleichzeitig besteht Hypertonie, Arterio- und Arteriolosklerose und Glykosurie; das ganze wird als adrenalinogen bedingt aufgefaßt. Noch überzeugender für das kausale Verhältnis zwischen chromaffinem Tumor und der Arteriosklerose ist der bei einem 2jährigen Kind beschriebene Fall von *Wiesel* aus dem Jahre 1910; hier bestand neben dem Nebennierentumor eine ausgesprochene generelle Arteriosklerose.

Ein zweiter Fall von doppelseitigem chromaffinem Nebennierentumor mit Arteriosklerose, überwiegend in den peripheren Gefäßen, wurde 1828 von *Schroeder* bei einer 42jährigen Frau beschrieben. Ferner führt *Barker* einen Fall von cystischem Paragangliom bei einem 78jährigen Mann mit gleichzeitiger genereller Arteriosklerose an.

Ein von *Thomas* bei einem 80jährigen Mann mit begleitender genereller Arteriosklerose beschriebener Fall hat in Zusammenhang mit unseren Fällen geringere Bedeutung. *Wegelin* beschreibt einen Fall, bei dem er durch chemische und biologische Proben vermehrten Adrenalingehalt im Tumor nachweist, an Gefäßveränderungen aber nur gelbe Flecken in der Aorta und den Coronararterien findet. Die übrigen Fälle betreffend liest man etwa über eine leichte oder mäßige Arteriosklerose (Lipoidose) in den ganz großen Arterien, aber nichts oder wenig von mikroskopischen, besonders nichts von arteriolosklerotischen Veränderungen.

Fritz Paul hat 1931 6 Fälle mitgeteilt, die in *Eisenberg* und *Wallersteins* Übersicht nicht enthalten sind; bei ihnen allen werden kleine bis mäßige Gefäßveränderungen angegeben; besonders hervorzuheben sind die Veränderungen der Arteriolen bei einem 18jährigen und einem 23jährigen Patienten.

1936 hat dann *Krener* einen Fall bei einem 14jährigen Mädchen veröffentlicht; neben dem Paragangliom in beiden Nebennieren waren mäßige Aortaveränderungen (Lipoidose) und Arteriosklerose nachweisbar. In einem von *Sevki* beschriebenen Fall bei einem 48jährigen Mann wurde geringe generelle Arteriosklerose, aber schwere stenosierende Coronarsklerose festgestellt.

Die letzten Jahre haben unsere Kenntnisse der klinischen Bilder der chromaffinen Tumoren bedeutend verbessert und erweitert. Im besonderen richtet sich das Interesse erneut auf die paroxysmatische Hypertensionsform, die eine typische Begleiterscheinung dieser Tumoren ist, und auf die Ätiologie der Hypertension im allgemeinen. Parallel hiermit wurde die pathologische Anatomie des Gefäßsystems einem gründlichen Studium unterzogen.

Büchner hat 1934 bei einem 46jährigen Mann einen Fall beschrieben. Außer einem Phaeochromocytom beider Nebennieren wurden Metastasen in der Leber, in der Schilddrüse und in den regionären Halslymphknoten gefunden. Das Gefäßsystem zeigte ausgesprochene Atheromatose der Bauchaorta und Kranzarterien sonst Hyalinisierung und Intimalipoidinfiltration der Nieren- und Bauchspeicheldrüsearteriolen.

Es ist somit nicht zu leugnen, daß chromaffine Nebennierentumoren oft mit Gefäßveränderungen, die hauptsächlich arteriolosklerotischen Ursprungs sind, einhergehen, und daß diese Arteriosklerose ihren Anfang in einem abnorm frühen Alter nimmt. Besonderes Interesse knüpft sich

an die diagnostizierten und operierten Fälle. Man hatte hier die Möglichkeit an ganz frischem Tumorgewebe Adrenalinmessungen vorzunehmen, während die Untersuchungen des Gefäßsystems der geheilten Fälle selbstredend auf die eventuelle gleich entfernte Niere beschränkt werden mußte.

Ein solcher Fall bei einem 36jährigen Mann wurde 1934 klinisch von *Kalk* und pathologisch-anatomisch von *Büchner* beschrieben. Der Tumor wog 290 g. In einer Gewebeprobe von 5 g waren 150—200 mg-% Adrenalin festzustellen. Die Arteriolen der entfernten Niere zeigten hier und da deutliche Intimalipoidinfiltration. *Burgess*, *Waterman* und *Cutts* berichten über einen Fall bei einer 25jährigen Frau, die operiert wurde und kurz nach der Operation starb. Im Tumorgewebe wurden in 2 Proben 345 bzw. 353 mg Adrenalin per 100 g frischem Gewebe berechnet. Gefäßuntersuchungen nicht angegeben. *Belt* und *Powell* bringen einen Fall bei einer 45jährigen Frau, die noch ehe eine Operation vorgenommen werden konnte, starb. Der sehr große chromaffine Tumor enthielt 2 g Adrenalin in 100 g Gewebe. Gründliche Gefäßuntersuchungen sind nicht angeführt. Operativ geheilte Fälle sind von *Suermondt-Porter* und *Porter-Mayo-Shipley-Beer*, *King* und *Prinzmetal-Vollhardt-Kelly*, *Piper*, *Wilder* und *Walters* mitgeteilt und zeigen alle ein vollständiges Schwinden der Symptome speziell der Hypertension nach Entfernung des adrenalinreichen Tumors. Diese Tatsache bestätigt in überzeugender Weise die ätiologische Bedeutung des Adrenalin. *Thilenius* hat 1937 einen Fall von Phaeochromocytom bei einem 48jährigen Mann mit wenig charakteristischen Symptomen mitgeteilt. Nach wiederholten Schlaganfällen mors. In der linken Nebenniere ein erbsengroßes Phaeochromocytom, in der rechten ein hühnereigroßes, gelbes Rindenadenom. Die linke Nebennierenrinde verbreitert mit starker Lipoidinfiltration. An Gefäßveränderungen wurden in der Bauchaorta ein 11 cm langer Wandthrombus und in der Fossa Sylvii ein okkludierender, in Rekanalisation begriffener Thrombus festgestellt. Die Aortenintima zeigte einige gelbe Flecken, also in Anbetracht der großen Neigung zu Thrombose auffallend geringe Veränderungen. Die Basalgefäße des Gehirns zeigten keine Anzeichen von Arteriosklerose. Untersuchungen über Arterienveränderungen sind nicht angegeben.

Wenden wir uns jetzt wieder zu unserem eigenen Fall, so scheint kein Zweifel darüber zu bestehen, daß der Organismus längere Zeit hindurch einer starken Adrenalinwirkung ausgesetzt war: der — der Schätzung nach — starke Adrenalingehalt (sichtbare Braunfärbung der Schnittfläche bei Einwirkung der Luft; die stark ausgesprochene Chromreaktion) und die klinisch eindeutigen Symptome sprechen unzweifelhaft dafür. Das zweite wichtige Moment, die Gefäßveränderungen, sind zwar kaum so ausgesprochen wie in dem von *Biehl* und *Wichel* beschriebenen Fall, aber doch von gleicher Art und Lokalisation, und ihre sichtbaren Folgen, die Hirnblutung und die Retinaveränderungen, sind deutliche morphologische Tatsachen; auch in unserem Fall scheint die adrenalinogene Ätiologie das Nächstliegende zu sein.

Ein Umstand, der in unserem Fall die Aufmerksamkeit auf sich zieht, ist der außerordentlich große Lipoidreichtum in der rechten Nebenniere und die an mehreren Stellen erhebliche Lipoidmenge in der Gefäßintima. Es handelt sich um Lipoid mit starker Anisotropie und kräftiger *Schultz*-Reaktion, vermutlich mit großem Gehalt an Cholesterinestern.

Die Nebenniere ist etwas über mittelgroß und zeigt durch ihre kleinen Adenome und ihre Hyperplasie Zeichen von jedenfalls lokaler Hyperfunktion.

Bei Nachprüfung einiger der oben angeführten Fälle von chromaffinen Nebennierentumoren zeigt sich bei ihnen allen, daß die noch vorhandenen Nebennierenrindenmengen sehr lipoidreich sind; das gilt sowohl von einer „normalen“ Nebenniere der „anderen“ Seite wie von Rindeninseln in der Tumorkapsel. Die Feststellungen erfolgten überwiegend makroskopisch, wurden in vielen Fällen aber mikroskopisch bestätigt. Nun ist das Vorkommen von Lipoid in der Nebennierenrinde eine regelmäßige Beobachtung bei Fällen von Arteriosklerose, aber die Stärke des Lipoidgehalts wechselt; mag die Genese hier die gleiche oder verschieden von den Fällen mit chromaffinen Marktumoren sein, es scheint sich doch um eine Störung im Lipoidstoffwechsel, unter anderem in dem des Cholesterins zu handeln, vermutlich unter Auftreten von Hypercholesterinämie. Die *Rindenhyperplasie* macht eine gleichzeitige — vielleicht kompensatorische — Hyperfunktion des Rindengewebes wahrscheinlich, und damit gelangt man zu der Frage einer Wechselwirkung zwischen Rinde und Mark, besonders was den Lipoidstoffwechsel betrifft. Bevor ich auf diese Frage näher eingehe, will ich einen zweiten Fall eines Nebennierentumors mitteilen, der am Pathologisch-anatomischen Institut der Universität untersucht worden ist.

Teile des Sektionsbefundes sind bereits früher von *Einarsson* und *Okkels* veröffentlicht, und das Material wurde mir freundlichst zum genaueren Studium des Gefäßsystems überlassen. Ich will die in diesem Zusammenhang wichtigsten Punkte der Untersuchung anführen:

Fall 2. Es handelt sich um eine 93jährige Frau, die bis zu ihrer Aufnahme in die psychiatrische Abteilung des Reichshospitals am 23. 8. 35 völlig gesund und geistesfrisch war. Anschließend an eine Fractura fem. hatte sich bei ihr ein Verirrtheitszustand ausgebildet, dessentwegen sie unter der Diagnose senile Demenz aufgenommen wurde. Es waren jedoch Erscheinungen purulenter Bronchitis herzubekommen; die Kranke starb in der Nacht zwischen dem 23. und 24. 8. (Lungenentzündung). Bei der Sektion wurde in der rechten Nebenniere ein haselnußgroßes Adenom gefunden, welches der Farbe und Schnittfläche nach einem typischen Rindenadenom gleichkam. Die linke Nebenniere war klein. Totales Gewicht der Nebennierensubstanz 18 g (rechte Niere 9 g + Adenom 4,5 g, linke Niere 4,5 g); aus den übrigen Untersuchungen mag hervorgehoben werden: Das Herz senil atrophisch, die Kranzarterien beider Hauptstämme rigid; die *Aorta* zeigt in ihrer ganzen Ausdehnung keine deutlichen makroskopischen arteriosklerotischen Veränderungen, die Wand etwas dünner als normal. Weder die basalen Hirnarterien noch die Nierengefäße weisen makroskopisch Zeichen von Arteriosklerose auf. *Die histologische Untersuchung:* Die Nebennieren sind dem Aussehen und Aufbau nach normal. Die 3 Rindenzenren zeigen normale Dimensionen. In den Markzellen ist reichliche feinkörnige chromaffine Reaktion feststellbar.

Das Adenom der rechten Nebennierenrinde. Das Gewebe ist topographisch als normales Rindengewebe organisiert, außen eine dicke Zona glom.; der ein der Zona fasc. entsprechendes Gewebe — aus dem der Hauptteil des Adenoms entspringt — folgt, und schließlich in der Mitte ein schwammiges, gefäßreiches Gewebe

mit dunklen Zellen des Reticularistypus (siehe Fig. 7 in der Abhandlung von *Einarsson und Okkels*).

Histologische Untersuchung verschiedenster Aortateile zeigt eine auffallend dünne Intimaschicht (Intima 300, Media 1000 Mikr.), die aus fibrösem, zellarmem Gewebe, welches mit einer bedeutenden Menge feiner elastischer Fasern durchflochten ist, besteht. Mit der Sudanfärbung sind in der ganzen Intima dichtgelagerte, feine Lipoidtropfen mit verhältnismäßig wenig Polyblasten feststellbar. Atherom-bildungen sind jedoch nicht nachweisbar. Die Media zeigt bedeutende Degenerationen von Elastica und Muskulatur. Die elastischen Lamellen sind basophil, vielfach defekt und fragmentiert. Die Kernfärbung der Muskelzellen ist schlecht. Die Media zeigt verstreut feinkörnige, überwiegend interstitielle, sudanophile Reaktion.

Die histologische Untersuchung des *Gehirns auf Gefäßveränderungen* ergab, daß diese im Verhältnis zum Alter des Individuums sehr schwach entwickelt waren; außer einer sehr schwachen Hyalinisierung der Arterioli fand man nur eine mäßige fibröse Veränderung der Capillären. Präparat der A. coronar. ant. zeigt fibrös verdickte Intima mit einiger an mehreren Orten kleine Atherome bildender Lipoidablagerung.

Eine histologische Untersuchung der Nierengefäß erweist sich leider zur Zeit als unmöglich.

Bei dieser 93jährigen Frau handelt es sich also um das Zusammentreffen von Nebennierenrindenadenom und Gefäßveränderungen, die im Verhältnis zum Alter der Patientin ganz ungewöhnlich gering sind, im besonderen achte man auf die recht schwache Lipoidose. *Einarsson und Okkels* führen einen analogen Fall an, der 1912 von *Salimbeni* und *Géry* aus dem Institut Pasteur veröffentlicht wurde; bei einer 93jährigen Frau fand man große, voluminöse Nebennieren mit hyperplastischer, adenomhaltiger Rinde, und in den Gefäßen nur eine leichte Arteriosklerose. *Einarsson und Okkels* lenken die Aufmerksamkeit auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Rindenhyperplasie und den schwachen arteriosklerotischen Veränderungen bei diesen zwei alten Frauen und werfen die Frage auf, ob es sich hier um zufällige Koinzidenz handelt, oder ob möglicherweise kausale Beziehungen vorliegen. *Goldzieher* hat die Nebennieren in vielen Fällen von Arteriosklerose untersucht und gibt an, daß der gewöhnliche Befund eine hyperplastische Nebenniere mit Adenombildung in der Rinde ist; häufig findet er jedoch atrophische Rindenzone; die Markzone ist dagegen immer, wenigstens relativ, verbreitert. *Goldzieher* stellt die Theorie auf, daß die Rindenhyperplasie

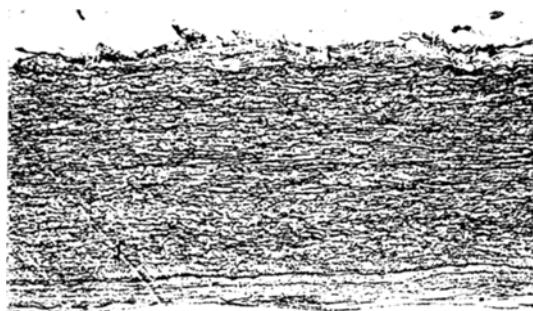


Abb. 9. Querschnitt von Aorta abdom. (Orcein-Häm., 20%).

kompensatorisch gegen die Hypercholesterinämie, die medulläre Hyperfunktion hervorruft, gerichtet ist. Versagt die Kompensation, indem die Rindenzellen infolge der großen Lipoiddeponierung degenerieren, tritt Atrophie der Rindenzone ein. Es wird also eine gewisse Regulation der Rinde gegenüber der Wirkung des Markes auf den Cholesterinstoffwechsel vorausgesetzt. In die gleiche Richtung weisen Kaninchenversuche, bei denen nach Adrenalektomie Hypercholesterinämie auftritt, während bei alimentärer Hypercholesterinämie Nebennierenrindenhypertrophie auftritt. Bei Adrenalininjektionen steigt die Cholesterinämie bis auf das 10-Doppelte an (*Berberich* und *Jaffé*).

Gleichfalls von Interesse ist ein von *Kahlau* kürzlich veröffentlichter Fall von Phaeochromocytom in der Nebenniere bei einer 46jährigen Frau, die ähnliche klinische Symptome zeigte, wie sie von der Hyperadrenalinämie her bekannt sind. Man fand außer einem faustgroßen *chromaffinen Tumor in der rechten Nebenniere* einen apfelgroßen Tumor in der linken Nebenniere, der als ein lipoidarmes Rindenadenom diagnostiziert wurde. Die Aorta, die Coronararterien und die großen Körperarterien waren elastisch und hatten eine zarte Intima; in den kleinen Arterien der Niere fand man geringe Veränderungen. Die Gefäßveränderungen scheinen in diesem Fall also durch keine oder sehr geringe Lipoidose charakterisiert zu sein, ein Moment, das mit den oben angeführten Betrachtungen in Zusammenhang gebracht werden kann und mit unserem Fall von Rindenadenom übereinstimmt; das Rindenadenom hat in diesem Fall möglicherweise die vom Marktumor hervorgerufenen Störungen im Lipoidstoffwechsel vollkommen kompensiert. Ähnlich ist vielleicht der von *Thilenius* mitgeteilte Fall zu deuten; das Rindenadenom mag hier größere Lipoidablagerungen in der Aorta und die Hypercholesterinämie (Chol. 180 mg-%) verhindert haben. Von besonderem, diesbezüglichem Interesse sind die von *Beer*, *King* und *Prinzmetal* mitgeteilten, operierten Fälle, bei denen die Entfernung eines großen (9 × 9 × 6 cm), adrenalinreichen Tumors eine Senkung im Cholesterinblutspiegel von 425 auf 270 mg-% verursachte.

Die hier von mir ausführlich beschriebenen 2 Fälle von Nebennierentumoren sind dadurch interessant, daß in dem einen (mit Rindentumor und wahrscheinlich corticaler Hyperfunktion) relativ geringe Lipoidose gefunden wurde, während in dem anderen (Marktumor, wahrscheinlich corticale Hypofunktion) eine relativ starke Lipoidose vorhanden war.

Es ist natürlich nicht möglich auf Grund von Einzelbeobachtungen zu allgemeingültigen Folgerungen in bezug auf das Verhalten der beiden Nebennierenkomponenten zum Gefäßsystem und im besonderen auch in bezug auf die Frage, welchen Einfluß die Rinde auf den Lipidgehalt der Gefäßwand ausübt, zu gelangen.

Möglicherweise können solche Fälle aber den Weg zeigen, den man einzuschlagen hat, um experimentell den Zusammenhang zwischen der Pathologie des Gefäßsystems und der Nebennierenfunktion zu erforschen.

Um hier weiterzukommen, sind zweckmäßig angelegte Tierversuche anzustellen, im besonderen ist zu untersuchen, ob die *Anitschkowsche Cholesterinsklerose* bei Kaninchen durch experimentell abgeänderte Nebennierenrindenfunktion beeinflußbar ist. An diesem Problem wird seit einem Jahre am Pathologisch-anatomischen Universitäts-Institut zu Kopenhagen sehr eifrig gearbeitet.

Literaturverzeichnis.

- Anitschkow u. Chalatow*: Zbl. Path. **24**, 1 (1913). — *Barker*: Med. Clin. N. Amer. **14**, 265 (1930). Zit. nach *Eisenberg u. Wallerstein*. — *Beer, E., F. H. King and M. Prinzmetal*: Ann. Surg. **106**, 85—91 (1937). — *Belt, A. E. and T. Powell*: Surg. etc. **59**, 9 (1934). — *Berberich, J. u. Rudolf Jaffé*: *Max Hirsch' Handbuch der inneren Sekretion*, Bd. 2. — *Biebl, M. u. P. Wichels*: Virchows Arch. **257**, 182 (1925). *Büchner, F.*: Klin. Wschr. **1934 I**, 617. — *Burgess, A. M., G. W. Waterman and F. B. Cutts*: Arch. int. Med. **58**, 433 (1936). — *Einarrsson, L. et H. Okkels*: Ann. d'Anat. path. **13**, No 5 (1936). — *Eisenberg u. Wallerstein*: Arch. f. Path. **14**, 818 (1932). — *Goldzieher*: The Adrenals, 1929. — *Ignatowsky, A.*: Virchows Arch. **198**, 248 (1909). — *Josué, O.*: Presse méd. **1903**, 11. — *Kahlau, G.*: Frankf. Z. Path. **50**, 86 (1936). — *Kalk, H.*: Klin. Wschr. **1934 I**, 613. — *Kelly, H. M., M. C. Piper, R. M. Wilder and Waltman Wolters*: Proc. Staff Meet. Mayo Clin. **11**, 65 (1936). — *Kremer, D. N.*: Arch. int. Med. **37**, 999 (1936). — *Manasse*: Virchows Arch. **145**, 127 (1896). — *Mayo*: Collect. Pap. Mayo Clin. **1927**, 732. — *Paul, F.*: Virchows Arch. **282**, 257 (1931). — *Porter, M. F. and M. F. Porter jr.*: Surg. etc. **50**, 160 (1930). — *Salimbeni, A. T. et L. Géry*: Ann. Inst. Pasteur **26**, 577 (1912). — *Schroeder*: Zbl. Path. **41**, 483 (1928). — *Seeki, K.*: Virchows Arch. **294**, 65 (1935). *Shipley*: Ann. Surg. **90**, 742 (1929). Zit. nach *Suermondt*. — *Suermondt, W. F.*: Zbl. Chir. **61**, 70 (1934). — *Thilenius, R.*: Inaug.-Diss. Frankfurta. M. 1937. — *Thomas, E.*: Frankf. Z. Path. **16**, 376 (1915). — *Volhard*: Handbuch der inneren Medizin, Bd. 6. S. 2. 1931. Zit. nach *Thilenius*. — *Wegelin*: Verh. dtsch. path. Ges., 15. Tagg **1912**. *Wiesel u. Neußrr*: Die Erkrankung der Nebennieren, 2. Aufl. Wien u. Leipzig 1910.