

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin, Charité.
[Direktor: Prof. Dr. R. Rössle].)

Die Beziehung des Ausfalls der Nebennierenrinde zur Melanodermie bei der Addisonischen Krankheit.

(Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der genuinen
Schrumpfnebenniere¹.)

Von

Dr. Herbert Matisseck.

Assistent am Institut.

Mit 3 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 29. Mai 1941.)

Einführung.

Als Ursache der Addisonischen Erkrankung kommt der Tuberkulose die größte Bedeutung zu. Gewöhnlich befällt sie nicht nur das Mark, sondern ergreift auch zerstörend die Rinde. Man ist seit langem um die Entscheidung bemüht, ob der Ausfall des ektodermalen Marks oder der mesodermalen Rinde den tödlichen Ausgang des Leidens bestimmt, und welcher von beiden Teilen also für das Leben unentbehrlich ist. Diese Frage konnte bei vollständiger Zerstörung des ganzen Organs vom Anatomen nicht beantwortet werden und wurde erst durch die klinisch-experimentelle Analyse der einzelnen Symptome der Lösung nähergebracht.

Die wesentlichen Symptome der Addisonischen Krankheit, wie allgemeine Körperschwäche (Adynamie), Muskelschwäche (Myasthenie), Erlöschen der Spontanbewegungen, Abmagerung, Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit, Müdigkeit, krisenartige, mit heftigen Schmerzen einhergehende Durchfälle, Tachykardie *werden heute auf den Rindenausfall bezogen*. Der Beweis konnte durch die Arbeiten von *Verzár, Swingle und Pfiffner, Thaddea, Steward, Rogoff, Kendall, Britton und Silvette, Thorn* u. a. erbracht werden. Jedoch weichen die Deutungen der experimentellen Befunde (*Verzár, Kendall, Britton und Silvette*) hinsichtlich der Rinden-hormonwirkung teilweise erheblich voneinander ab. Tatsächlich ist es gegenwärtig noch nicht möglich, sämtliche Stoffwechselveränderungen bei der Addisonischen Krankheit auf die Störung eines grundlegenden physiologischen Vorganges zurückzuführen. *Verzár's* Hypothese von der Hemmung der intracellulären Phosphorylierungen als „basaler Stoffwechselstörung“ vermag am meisten zu befriedigen, wenn hier auch die Erklärung des veränderten Mineralhaushalts auf Schwierigkeiten stößt.

¹ Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. *Apitz*.

Verzár geht von der Tatsache aus, daß adrenaletomierte Tiere (Entfernung von Mark und Rinde) durch Rindenhormon, aber nicht durch Markhormon am Leben erhalten werden können. Die Nebennierenrinde ist also für das Leben unentbehrlich. Nun kann man durch Vergiftung mit Monojodessigsäure ein Krankheitsbild erzeugen, welches dem nach Adrenaletomie sehr ähnlich ist. Man weiß, daß dieses Gift die Veresterungen mit Phosphorsäure, also lebenswichtige Vorgänge im intermediären Stoffwechsel, hemmt bzw. aufhebt. Diese Kenntnis legt den Gedanken nahe, daß durch den Ausfall von Nebennierenrindenhormon gleichfalls die Phosphorylierungen gestört sind. Durch eine Reihe eindrucksvoller Experimente haben *Verzár* und seine Schule diese Vorstellung überzeugend stützen können. Die krankhaften Stoffwechselabläufe lassen sich sowohl am Kohlehydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsel, als auch an der Wirkung bestimmter Fermente verfolgen. So sind die Glucose-resorption im Darm, Glykogenbildung und Glykogenabbau in der Leber, sowie der Glykogenaufbau in der Erholungsphase des arbeitenden Muskels an Phosphorylierungen gebunden, die bei Mangel an Rindenhormon nicht vonstatten gehen können. Auch die Aufnahme der Gallensäure-Fettsäurekomplexe im Darm und die Fettwanderung im Körper (z. B. Fettleber nach Phosphorvergiftung) sind nur nach der Veresterung möglich (*Laszt* und *Verzár*, *McKay*). Als Mittler bei diesen physiologischen Vorgängen dient das „gelbe Atmungsferment“ *Warburgs* und *Christians*, das aus der Vereinigung von Lactoflavin-Phosphorsäure als prosthetischer Gruppe und einem spezifischen Eiweißkörper entsteht. Dieses Ferment vermag den Rindenhormonmangel zu kompensieren (*Laszt* und *Verzár*, *Pijoan* und *Oberg* u. a.), was *Verzár* zu der Annahme veranlaßt, „daß die Gegenwart der Flavinphosphorsäure die Vorbedingung für alle übrigen Phosphorylierungen des Körpers ist“.

Ein charakteristisches Symptom wurde erst in den letzten Jahren auf die Rindenerkrankung bezogen: die *Blutdrucksenkung*. Die ältere Vorstellung, daß die Hypotonie als Folge des Markhormonausfalls zu deuten ist, reicht bis in die 90er Jahre zurück. Die damals gewonnenen Erkenntnisse über das chromaffine System, besonders über die Chemie und die Wirkungsweise des Adrenalins (*Oliver* und *Schäfer* 1894, *Takamine* 1901), waren für das Verständnis vieler biologischer Vorgänge von so wesentlicher Bedeutung gewesen, daß der erniedrigte Blutdruck durch die Zerstörung des Nebennierenmarks leicht erklärbar schien. Dabei haben die Vorstellungen von der „Blutdruckregulation“ und der „Notfallsfunktion“ *Cannons* einen wesentlichen Einfluß gehabt. Neuere Untersuchungen *Reins* haben jedoch gezeigt, daß das Adrenalin als ein Hormon aufzufassen ist, welches weniger den Blutdruck als die Durchblutungsgröße arbeitender und ruhender Gewebe reguliert. Abgesehen davon bewirken beim adrenaletomierten Tier Adrenalininjektionen oder -infusionen keinerlei Druckerhöhungen, in vielen Fällen sogar eine paradoxe Reaktion

im Sinne einer Blutdruckerniedrigung. Die Hypotonie ist also nicht die Folge des Markhormonausfalls! Vielmehr sind die Ursachen mit den Änderungen des Mineralhaushalts eng verknüpft. Bei der *Addisonschen* Krankheit kommt es bekanntlich zu einer Verminderung des Na- und Anstieg des K-Spiegels im Blut: der vorwiegend intracelluläre Elektrolyt K wandert in die Blutbahn; entsprechend, jedoch in weit geringerem Umfange, wandert der extracelluläre Elektrolyt Na in die Gewebszellen ein. Diese Ionenverschiebung bewirkt auf Grund der Gesetze des osmotischen Gleichgewichts große Wasserverschiebungen, die zur Abnahme der Plasmamenge, Zunahme der Viscosität des Blutes und Verminderung der zirkulierenden Blutmenge führen (*Loeb, Harrop, Rogoff* u. a.), wodurch das Abfallen des Blutdrucks nunmehr verständlich wird. Rindenhormongaben vermögen mit den normalen Elektrolytverhältnissen auch den normalen Blutdruck wieder herzustellen: auch die Blutdruckerniedrigung ist also auf die Rindenerkrankung zu beziehen.

Als einzig wesentliches, vermeintliches Marksymptom verbleibt die *Hautpigmentierung*. Sie beruht bekanntlich auf der übermäßigen Ablagerung von Melanin im Cytoplasma der tiefgelegenen Epidermiszellen des Rete Malpighi. Das Melanin ist kein Körper einheitlicher chemischer Definition, sondern ein Sammelbegriff für einige offenbar sehr verwandte Farbstoffe, die sich durch verschiedene Löslichkeitsverhältnisse, Verhalten gegen chemische und physikalische Einwirkungen (Oxydation-Reduktion, Licht-, Röntgen-, Radiumstrahlen) weiter charakterisieren lassen. Weder die exakte chemische Konstitution, noch die Molekülgröße gelang es bisher zu bestimmen. Überhaupt sind die Methoden zur makrochemischen Darstellung reinen Melanins nicht zuverlässig und daher sind auch die erzielten Ergebnisse verschieden (*Lignac*). Nur soviel wird als feststehend angenommen, daß es sich um ringförmige Kondensationsprodukte von Eiweißkörpern handelt. Gehalt an Fe ist nur zuweilen festzustellen, der Schwefelgehalt stammt von Eiweißkörpern, vielleicht vom Cystin (*Bloch*).

Wie stellt man sich nun die Entstehung und Entwicklung der Hautpigmentierung beim M. Addison vor? Nachdem es nicht gelungen war, die Natur des Melanins exakt zu bestimmen, nicht zuletzt deshalb, weil sowohl die Methodik besondere Schwierigkeiten bietet, als auch im Tierexperiment eine Pigmentierung nicht ohne weiteres nachzuahmen ist, wandte man sich dem Studium der Präpigmente, der Melanogene zu. Man glaubte zuerst, daß der Blutfarbstoff als Präpigment anzusehen sei. Aber man hatte schon bald diesen Gedanken wieder aufgeben müssen; denn das nur gelegentliche Vorkommen von Fe im Melanin, die mikrochemische Verschiedenheit von den vom Blutfarbstoff sich ableitenden Pigmenten, die Pigmentbildung an abgelösten Hautstückchen und anderes mehr sprachen gegen eine solche Auffassung. Neue Gesichtspunkte ergaben die Studien mit melanogenen Substanzen wie Tryptophan, 3,4-

Dioxyphenylalanin, p-Oxyphenylbrenztraubensäure, Pyrrolderivate und Tyrosin, die alle durch ein spezifisches Ferment in ein Pigment, so z. B. die Tyrosinase in Tyrosinmelanin umgewandelt werden. Unter natürlichen Verhältnissen würde dann dementsprechend aus dem Eiweißmolekül der Zelle oder des Kerns die Aminosäure abgespalten und durch die spezifische Oxydase in Melanin überführt. Vielleicht beruht dabei die Melaninbildung auf der Überführung eines flüssigen Kernsekretes in Pigment, wie es *Apitz* bei melanotischen Geschwülsten beobachtete. Damit würde man der Zelle die Fähigkeit zur selbständigen Pigmentbildung zuerkennen. Weiterhin wäre dieser Vorgang an die Anwesenheit eines oxydierenden Ferments gebunden, was jedoch *Lignac*, *Meirowsky* u. a. ablehnen. Sie führen als Beweis die durch Wärmeeinwirkung (56°) oder Ultraviolettbestrahlung erfolgende Nachdunklung abgelöster Hautstückchen an, die auch durch Kochen oder Behandlung mit 10% Formalin nicht aufgehoben werden kann. *Blochs* Einwand ist aber sehr einleuchtend, daß die Mitwirkung des Ferments ja keine *conditio sine qua non* darstellt, sondern unter *physiologischen* Bedingungen das erreicht, was sonst nur erhebliche physikalische oder chemische Eingriffe zu bewirken vermögen.

Auf diesem Prinzip der fermentativen Pigmentbildung beruht nun die 1917 begründete Theorie *Blochs*, für die man auch heute noch Allgemeingültigkeit beansprucht und die namentlich zur Erklärung der Hautpigmentierung bei der *Addisonschen* Krankheit herangezogen wird. *Bloch* hat nämlich an ausgeschnittenen Hautstückchen festgestellt, daß eins der in Betracht kommenden Melanogene, das 3,4-Dioxyphenylalanin (Dopa), durch ein spezifisches Ferment, die Dopa-Oxydase, in Melanin umgewandelt wird. Er glaubt, daß diese dem Adrenalin eng verwandte Aminosäure als dessen Vorstufe anzusehen sei, daß sie bei der Zerstörung des Marks nicht mehr in Markhormon umgewandelt werden könne und nun in der Haut vermehrt abgelagert werde. Von Bedeutung ist weiterhin, daß nur dort diese fermentative Umwandlung erfolgen kann, wo die Zelle a priori die Fähigkeit zur Pigmentbildung hat, beim Albino also nicht vonstatten gehen kann. Während *Blochs* Erklärungsversuch also eine Vermehrung der Pigmentvorstufen annimmt, hat besonders *Bittorf* die Ansicht vertreten, daß die intracellulären Oxydasen vermehrt seien.

Das Studium der Melanogene hat die Kenntnis von der normalen und krankhaften Pigmentbildung zweifellos bereichert und gefördert. Als Erklärung der vermehrten Hautpigmentierung bei der *Addisonschen* Krankheit erschien die *Blochsche* Hypothese so überzeugend, daß sie auch heute meist noch unbedenklich herangezogen wird. Indessen lassen sich schwerwiegende Bedenken gegen eine solche Auffassung vorbringen. Neben wenig beachteten, schon lange bekannten Befunden weisen auch eigene Beobachtungen, die im folgenden mitgeteilt werden sollen, in anderer Richtung. Als Leitgedanke liegt den folgenden Ausführungen

die Frage zugrunde, ob Markzerstörung und Pigmentierung gesetzmäßig miteinander verknüpft sind; denn die *Blochsche* Hypothese dürfte sich kaum halten lassen, wenn es Pigmentvermehrung auch bei unversehrttem Mark bzw. Markzerstörung auch ohne Hautpigmentierung (vom Albino abgesehen) gibt.

Als charakteristisches Beispiel für das erstere Vorkommnis ist hier das Verhalten der genuinen Schrumpfnebenniere zu nennen. Zuweilen ist sie als „Nebennierenatrophie“, „idiopathische Schrumpfnebenniere“ oder „Cirrhose“, im angelsächsischen Schrifttum meist als „toxic atrophy“ oder „Suprarenal cortex atrophy“ bezeichnet worden. Nach *Wells* soll sie in $\frac{1}{10}$ der Fälle von *Addison*scher Krankheit vorkommen. Wir verstehen darunter ein ätiologisch uneinheitliches Krankheitsbild, bei dem es zu weitgehender fibröser Verödung der Nebennierenrinde gekommen ist, so daß man sie nur noch als ganz schmalen Streifen wahrnimmt. Dieser hebt sich deutlich vom hellgrau gefärbten, gewöhnlich auffallend gut entwickelten Mark ab, das sich als unversehrt und funktionell hochwertig erweist. Trotz der Unversehrtheit des Marks kommt es zum vollen charakteristischen *Addison*-bild mit Pigmentierung der Haut, wofür die *Blochsche* Theorie keine Erklärung zu geben vermag. Zur Bestätigung dieses Zusammenhanges wollen wir im folgenden über einen eigenen einschlägigen Fall genauer berichten.

Im Schrifttum findet sich eine Reihe kasuistischer Mitteilungen, die diesem Krankheitsbild entsprechen. Der älteste Bericht über die Schrumpfnebenniere stammt von *Coupland* (1885). In der großen, umfassenden Zusammenstellung *Levins* (1892) über die *Addison*sche Erkrankung könnte man vielleicht einige Fälle hier einordnen, doch sind die histologischen Befunde unzureichend. Spätere Beobachtungen, wie der Fall *Huebschmanns*, zeigen neben der Schrumpfung adenomartige, knotige Rindenhypertrophien mit Markveränderungen. Hier ist es also zu einem vollständigen Umbau der Rinde und in geringem Maße auch des Marks gekommen. Ähnliche Beobachtungen liegen von *Karakascheff* und *Simmonds* vor. Indessen sind in den meisten Fällen die Veränderungen ganz auf die Rinde beschränkt und zeigen mit teilweise stark entwickelten Regeneraten und Entzündungen offenbar verschieden weit vorgeschrittene Stadien der Schrumpfung; hierzu rechnen wir die Fälle von *Roloff*, *v. Hansemann*, *Langerhans*, *Luksch*, *Conneybeare* und *Millis*, *Fahr* und *Reiche*, *Harbitz*, *Philpott*, *Brenner*, *Rowntree* und *Snell*, *Kiefer*, *Barker*, *Wells*, *Masshoff*, *Schiffers*. Auch über die Beziehungen zwischen Schrumpfnebenniere und anderen innersekretorischen Organen sind einige Mitteilungen bekannt. *Sowdel* und 2 Jahre später *Rössle* berichten über die Vergesellschaftung mit *Basedowscher* Erkrankung. Indessen ist das Vorkommen mit Unterfunktion der Schilddrüse wesentlich häufiger. *M. B. Schmidt* hat 1926 ausführlich über diese biglanduläre Erkrankung (thyreo-suprarenaler Symptomenkomplex) berichtet, und eine weitgehende Ähnlichkeit der Vorgänge in der Nebenniere und der Schilddrüse gefunden. Er nimmt als Ursache eine konstitutionelle Minderwertigkeit beider Drüsen an. Ähnliche Beobachtungen liegen von *Wells*, *Barker*, *Köhler*, *Müller* u. a. vor. Neuerdings hat *W. Dietrich* einen Fall von polyglandulärer Erkrankung beschrieben, bei der als dominierendes klinisches Symptom ein Myxödem vorhanden war; neben einer hochgradigen Atrophie und Sklerose der Schilddrüse fanden sich ähnliche, verschieden weit vorgeschrittene, sklerosierende Vorgänge an den Ovarien,

Nebennieren und der Hypophyse. Schließlich berichten *Roentree* und *Snell, Heim* über einen Fall von Schrumpfnebenniere mit Diabetes mellitus.

Besonderes Interesse beansprucht dabei die Art des Rindenuntergangs, insbesondere das Auftreten atypischer Zellformen und die Veränderungen im Lipoidgehalt. Hierauf werden wir später anläßlich unserer eigenen Beobachtungen genauer eingehen.

Wie bei derartigen Fällen der Pigmentstoffwechsel unabhängig von einer Markerkrankung gestört ist, so läßt sich an Hand eines anderen kasuistischen Beispiels auch dartun, daß der vollständige Untergang des Marks nicht unbedingt von Hypermelanismus begleitet sein muß.

Erkrankungen mit vollem Addisonbild, aber ohne Pigmentveränderungen der Haut, sind nicht allzu häufig. Unter 70 Addisonkranken der Mayo-Clinic beobachteten *Christ* und *Roentree* nur einen Fall ohne Pigmentation. Einige andere Mitteilungen sind unvollständig, so daß sie hier nicht berücksichtigt werden können. Von besonderem Wert scheint uns *Barkers* Fall 22, der keine Pigmentierung aufwies, wo sich histologisch jedoch einige Rindenadenome vorfanden. Sein Fall 13 zeigte anfangs Pigmentierung der Haut, später verschwand sie dagegen; autopsisch war eine Nebenniere verkalkt, bei der anderen hatten sich 2 Rindenknoten von je 0,5 cm entwickelt. Es muß betont werden, daß die Dauer der Erkrankung und der Grad der Zerstörung der Nebennieren für die Entwicklung der Pigmentierung sehr wesentlich sind; in den akut verlaufenden Fällen ist sie nämlich fast nie vorhanden. Auch die Farbnuancen wechseln individuell sehr, vom Hellgelblichen, Rötlichgelblichen, Hellbraun, Dunkelbraun zum Schwarz. In zweifelhaften Fällen soll die Biopsie angewendet werden können (*Snell, Simpson* u. a.), um differentialdiagnostisch Hämochromatose, Arsenmelanose, Argyrose, Acanthosis nigricans usw. auszuschließen.

Eigene Beobachtungen.

Wir wollen in diesem Abschnitt zunächst über unseren Fall von Schrumpfnebenniere, insbesondere auch über die atypischen Formen der Rindenzellen und das Verhalten der Lipide, genauer berichten. Dann werden wir uns dem 2. Fall, der *Addisonschen* Erkrankung ohne Hautpigmentierung, zuwenden.

Fall 1. S.-Nr. 1253/40 (Path. Institut der Universität Berlin)¹. V. H., 46 Jahre, Landwirt. *Familienanamnese:* ohne Besonderheiten. *Eigene Anamnese:* keinerlei ernstliche Erkrankungen. Seit Winter 1939/40 leichte Kreuzschmerzen mit zunehmender Ermüdbarkeit und körperlicher Leistungsunfähigkeit. Später Appetitmangel und starke Gewichtsabnahme (etwa 20 kg innerhalb 6 Mon.). Bald fiel ihm eine allmählich zunehmende, starke Braunfärbung an Gesicht, Händen und Unterarmen auf, obwohl er sich der Sonne nicht übermäßig ausgesetzt hatte. Am 3. 7. 40 mußte er sich in ärztliche Behandlung begeben. Klinische und röntgenologische

¹ Krankengeschichte und klinische Angaben wurden uns dankenswerterweise von der II. Med. Universitätsklinik der Charité zur Verfügung gestellt.

Untersuchung der Organe ohne krankhaften Befund. Kein Anhalt für Geschwulst, Thee., Lues, Urin o. B. Senkung 17/28 (*Westergreen*). Gewicht 61,8 kg. Trotz Behandlung mit Cortiron und Kreislaufmitteln Verschlechterung des Befindens. Aufnahme in die II. Med. Universitätsklinik (1. 8. 40): charakteristische Pigmentierung von Haut und Schleimhäuten. Gewicht 54,9 kg. RR.: 120/70. Puls: 100 p. M. Ekg: Myokardschaden. Blutbild: geringe Anämie. Wa.R.: negativ. Urin: o. B. Rest-N: 36,3 mg-%. Indican: weniger als 0,320 mg-%. NaCl im Blut: 555,8 mg-%. Xanthoprotein: 40 mg-%. Senkung: 22/40 (*Westergreen*). Dextrosebelastung wegen zunehmender Verschlechterung des Allgemeinbefindens abgebrochen. Behandlung mit NaCl und Cortiron; trotzdem vermindert sich der NaCl-Spiegel auf 523 mg-%. Rest-N steigt auf 53 mg-%. Hb von 76 auf 95%. Verhalten gegen Histamin ergab tieferes Absinken des Blutdrucks als normal und hielt länger an; die sekundäre Blutdrucksteigerung blieb aus. In einer Addisonkrise mit unbeeinflussbarer Kreislaufinsuffizienz starb der Pat. am 6. 8. 40.

Sektionsdiagnose. Addison'sche Krankheit: genuine Schrumpfnbennieren; Hypermelanose der ganzen Körperhaut und der Schleimhaut des Mundes. Starke



Abb. 1. Genuine Schrumpfnbenniere (links). Die Rinde ist fibrös verodet und umgibt als schmales, dunkles Band das (hellgrau erscheinende) kräftig entwickelte, unversehrte Mark. In der Umgebung kein akzessorisches Rindengewebe. (Masson-Färbung, Vergr. 1:11).

allgemeine Abzehrung. Braune Atrophie des Herzfleisches mit Erweiterung der rechten Kammer. Randemphysem, Hypostase und Spitzenkappen der Lungen. Braune Atrophie und Cyanose der Leber. Cyanose der Milz und Nieren. (174 cm, 51 kg Körpergewicht, Herz 300 g, Leber 1360 g, Nieren 310 g, Blutmenge 200 ccm.)

Makroskopische Beschaffenheit der Nebennieren. *Linke Nebenniere:* Das Organ ist um die Hälfte kleiner als normal, die Form ist im ganzen erhalten. Die bräunlich-gelbe Oberfläche ist etwas höckerig; Konsistenz fest. Im angrenzenden Gewebe keine akzessorischen Rindenknoten. *Rechte Nebenniere:* Noch stärker verkleinert als links. Form erhalten. Konsistenz fest. Oberfläche kaum granuliert. An manchen Stellen hat die meist hochgradig verschmälerte Rinde noch einen deutlich erkennbaren blaßgelben Farbton. Das Mark ist kräftig entwickelt.

Histologische Befunde. *Linke Nebenniere:* In der Masson-Färbung erscheint die Rinde als schmales Band aus ziemlich kernarmem, festgefügttem, kollagenem Bindegewebe. In Abb. 1 ist deutlich zu erkennen, wie die Rinde als schmales, fibröses Band das reichlich entwickelte Mark umgibt. Der Reichtum an stark gefüllten, teilweise klaffenden Gefäßen nimmt nach den inneren Schichten zu. Hier finden sich, wenn auch nur spärlich und auf einige Stellen follikelartig beschränkt, perivaskuläre Infiltrate von lymphocytärem Charakter. Nur hier und da sind einige Plasmazellen beigemischt. Diese Zellen gruppieren sich um Rinden-zellen mit vorgeschrittener Degeneration. Unversehrte Rindengebiete sind nirgends erkennbar, wie die Färbung bestätigt. Das reichlich entwickelte Mark ist vom Schwielen-gewebe der Rinde deutlich abgesetzt. Die Zellen zeigen hinsichtlich Anordnung und Gestalt das gewöhnliche Bild. Die Gefäße bieten keinen von der

Norm abweichenden Befund. *Rechte Nebenniere*: Fast überall ist ein relativ schmaler Streifen von zusammenhängendem Rindengewebe erhalten, welcher das meist gut entwickelte Mark umschließt. Die Markzellen und Kerne haben sich gut darstellen lassen, ihre Struktur und Anordnung ist regelrecht. Die Capillaren und Markvenen zeigen keinerlei Veränderungen. Die äußeren Rindenschichten sind verödet und umgeben als schmales fibröses Band die übriggebliebenen Rindenteile. Ganz vereinzelt sieht man subkapsulär knötchenförmige Gebilde aus Rindengewebe. Stellenweise schreitet die Verödung auf die inneren Rindenschichten fort. Wie aus Abb. 2 ersichtlich, ist es oben schon zu fast gänzlicher Verödung der Rinde gekommen;

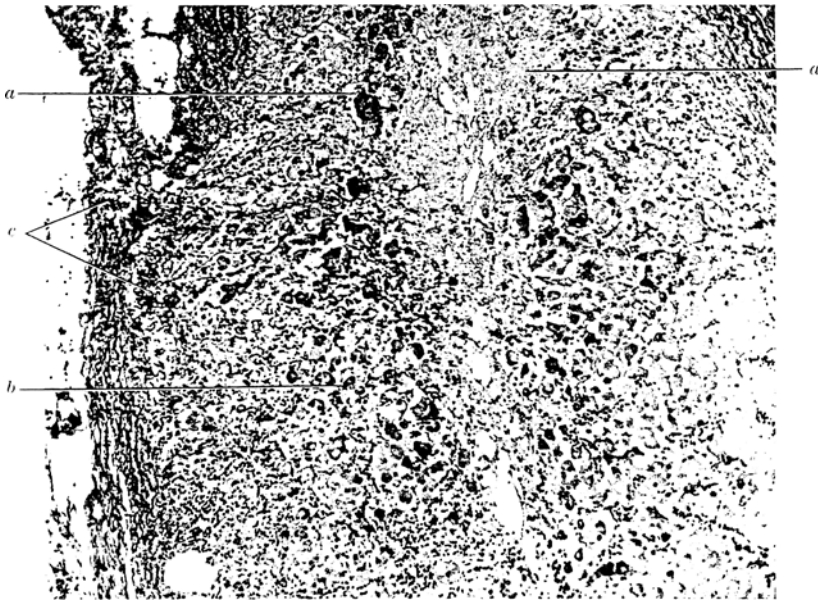


Abb. 2. *Rechte Nebenniere*: a Rinde fast ganz fibrös verödet. b Zona fasciculata ohne typische säulenförmige Anordnung der Zellen. Rindenzellen eigenartig abgerundet, plasma-reich, feinvacuolär. Zona glomerulosa und reticularis nicht sicher nachweisbar. c Rinden-gefäße. (Masson-Färbung, Vergr. 1: 71).

nur einige untergehende Rindenzellen mit kleinen Rundzelleninfiltraten sind noch vorhanden. Im Gegensatz zu den übrigen hier nicht dargestellten Rindenabschnitten, wo meist eine richtige Breite und Dreischichtung vermißt wird, erkennt man hier im übrigen Bild eine fast gehörige Breite der Rinde. Zwar ist die Zona glomerulosa und reticularis nicht mehr sicher nachweisbar, doch ist die Zona fasciculata noch klar zu erkennen. Freilich ist eine Anordnung in schmale, lange Säulen nur noch andgedeutet. Meist liegen die Zellen alveolär geordnet, zuweilen auch gänzlich regellos nebeneinander. Sie besitzen größtenteils nicht mehr ihre sonstige Form, sondern sind eigentümlich abgerundet, ähnlich wie das schon von *Dietrich* und *Siegmund* beschrieben wurde. Dabei ist der Kern vielfach randständig, zeigt Veränderungen im Sinne von Pyknose, Kernwandhyperchromatose und seltener der Karyolyse. Das sehr reichliche und dichte Protoplasma der ungewöhnlich großen, mit Eosin zart rosa gefärbten Zellen, ist von feinen, meist spärlichen Vakuolen durchsetzt.

Sudanfärbung. Hierbei zeigen nur wenige Zellen reichlicheren Lipoidgehalt, am ehesten noch in kleinen, subkapsulär gelegenen Zellgruppen. Sonst sind jedoch

bestimmte Rindenanteile nicht bevorzugt. Fast durchweg fällt eine blaßrote Färbung auf, die durch feine bis feinste Lipoidtröpfchen hervorgerufen wird.

Zur weiteren Differenzierung der Fettkörper der Rinde wurden histochemische Methoden angewandt, deren Ergebnisse jedoch mit gewisser Vorsicht bewertet werden müssen. „Maskierte“, in Verbindung mit cellulären Eiweißkörpern befindliche Fette lassen sich mit den gewöhnlichen Reaktionen oft nicht darstellen, sondern müssen erst durch künstliche Fettphanerose sichtbar gemacht werden. Fällt eine Färbung negativ aus, so bedeutet das daher nicht in jedem Falle Abwesenheit des betreffenden Fettkörpers. Vor Fehldeutungen glauben wir uns durch Vergleich mit normalen Präparaten geschützt zu haben.

Reaktion mit Nilblausulfat (Lorrain-Smith). Das Rindengebiet ist durchweg blau gefärbt, nur an wenigen Stellen sind spärliche, feintropfige, violette bis rosa Bezirke erkennbar, was für die Anwesenheit geringer Mengen von ungesättigten Glycerinestern der Ölsäure spricht. Auch hier kann von keiner Bevorzugung bestimmter Abschnitte gesprochen werden. Durch diese Reaktion könne, so glaubte man bisher, eine Trennung von Neutralfetten (= Rosafärbung) und Fettsäure-Fettgemischen, Seifen usw. (= Blaufärbung) durchgeführt werden. Diese Auffassung läßt sich nicht mehr aufrechterhalten. *Kauffmann* und *Lehmann* sind geneigt, der Probe jeglichen Wert abzusprechen. Indessen kommt *Lison* nach kritischer Betrachtung zu dem Resultat, daß zwar eine Rosafärbung auf Neutralfett zu beziehen sei, dagegen die Blaufärbung keine zuverlässigen chemischen Rückschlüsse erlaubt.

Darstellung der Lipole nach Smith-Dietrich. Normale Nebennieren zeigen besonders in den äußeren Teilen der Zona fasciculata reichlichen, gleichmäßigen Gehalt an Lipoiden. Hier dagegen sind nur vereinzelte, ganz unregelmäßig verstreute Tröpfchen sichtbar, die auf lipoiden Substanzen im weiteren Sinne (Phospholipoiden, Galaktolipoiden) schließen lassen. Es wurde dabei der Ratschlag *Kauffmanns* und *Lehmans* beachtet, die Oxydation der Lipole in Kaliumbichromat bei 60° C vorzunehmen, wodurch die Reaktion als zuverlässig und spezifisch für Lipole angesehen werden darf.

Zur *Darstellung der Cholesterine und Cholesterinester* wurde die Reaktion nach *Schultze* und die Polarisierung vorgenommen: Die Überführung des Cholesterins in Oxycholesterin wurde durch 2tägige Behandlung mit 2,5% FeCl₃ bewirkt. Auch hier finden sich nur spärliche, keine bestimmte Anordnung zeigende Herdchen, die den charakteristischen Farbumschlag vom Blau-Purpurrot in Grün zeigen. Mittels Polarisierung konnte dieser Befund bestätigt werden.

Zur *Trennung der freien Cholesterine von den Cholesterinestern*, die beide im Polarisationsmikroskop Doppelbrechung geben, wurde die ursprünglich von *Windaus* angegebene, später von *Brunswick* histochemisch angewandte Methode befolgt: Durch Einwirkung von alkoholischer Digitoninlösung wird ein unlöslicher, kristallisierte Cholesterin-Digitoninkomplex gebildet. Da dieser ebenso wie die Cholesterinester Doppelbrechung gibt, werden letztere — denn nur diese färben sich (*Leulier, Revol*) — mit Sudan gefärbt und verlieren dadurch zugleich ihre ursprünglichen physikalischen Eigenschaften im gekreuzten Nicol. In unserem Falle wurde für das hierdurch isolierte freie Cholesterin ein positives Resultat erzielt, wenngleich auch nur ein ganz spärliches Auftreten zu beobachten war. Dagegen fiel die Probe auf Cholesterinester praktisch negativ aus.

Die *Darstellung der Fettsäuren nach Fischler* kann nach *Lison* nicht als spezifisch angesehen werden; sie wurde deshalb unterlassen. *Schilddrüse:* Die Follikel tragen fast überall flaches kubisches Epithel und sind größtenteils kolloidhaltig. Nur die

kleineren zeigen verminderten Kolloidreichtum und höheres, teilweise zylindrisches Epithel, das vielfach desquamiert ist. Im Zwischengewebe sind stellenweise reichliche follikelartige Rundzelleninfiltrate vom Charakter der Lymphocyten mit wenigen Plasmazellen vermischt zu beobachten. In manchen Bezirken ist das interstitielle Gewebe etwas vermehrt und von kleinen spindeligen Zellen (Fibrocyten) durchsetzt. *Hypophyse*: Normales Zellbild. *Hoden*: Zahlreiche Hodenkanälchen sind in streifenförmiger Anordnung fibrös verödet. An anderen Stellen ist das spermiogenetische Epithel vermindert, zuweilen sogar einschichtig und ohne jegliche Spermiogenese. Zwischenzellen stark ausgeprägt und pigmenthaltig. *Pankreas*: Ohne Auffälligkeiten; insbesondere *Langerhanssche* Inseln gehörig entwickelt.

In diesem Falle liegt also eine *Addisonische* Erkrankung bei genuiner Schrumpfnieren mit Pigmentierung der Haut vor. Dabei bietet die linke Nebenniere das charakteristische Bild: fibröse Verödung der Rinde bei unversehrtem Mark (Abb. 1). Die rechte Nebenniere enthält neben dem mäßig entwickelten Mark noch einen schmalen Streifen von Rindengewebe (Abb. 2); die Bindegewebsbildung nimmt nach den äußeren Rindenschichten zu. Die Zellen zeigen eine eigentümliche, runde, blasige Form mit Zeichen der Degeneration. An Lipoiden sind nur spärliche Mengen von Neutralfetten, ungesättigten Glycerinestern der Ölsäure, Phospho- und Galaktolipoiden, freien Cholesterinen und Cholesterinestern zu finden. Von Veränderungen an inkretorischen Organen ist der geringe Lymphatismus der Schilddrüse bemerkenswert, doch sind degenerative Prozesse noch kaum vorhanden. Die von anderer Seite gelegentlich beobachteten morphologischen Abweichungen an Hypophyse, Pankreas und Thymus haben wir nicht gefunden.

Fall 2. S.-Nr. 1494/40 (Pathologisches Institut der Universität Berlin)¹. H. Sch., 17 Jahre, Fleischerlehrling. *Familienanamnese*: Eltern gesund, desgleichen 10jährige Schwester. *Eigene Anamnese*: Keine ernstliche Erkrankungen. Seit Sommer 1940 starke Müdigkeit und körperliche Leistungsunfähigkeit. Häufig Schmerzen in der Brust. Gewichtsverlust von 10 kg in den letzten 4 Wochen. Appetit mäßig, oft Erbrechen. Am 4. 9. 40 Hämoptoe mit Ohnmacht. Stuhl- und Urinentleerung o. B. *Klinischer Befund* (25. 9. 40): Größe 156 cm, Gewicht 41,9 kg. Mangelhafter Ernährungs- und Kräftezustand. Muskeltonus vermindert. Haut und Schleimhäute blaß, trocken. Flacher Thorax, geringe Atembewegungen. Herztöne leise, regelmäßig. Puls kaum fühlbar. RR. 50/20. *Verlauf*: 26. 9. Kollaps. Temperatur 38,5° C. 27. 9. Unter Wirkung von Kreislaufmitteln vorübergehender Anstieg auf RR. 120/80, später wiederum Abfall des Blutdrucks auf 55/30. Rest-N. 170 mg-%. Urin o. B. 28. 9. Cl im Urin: 369 mg-%. NaCl im Urin 1217 mg-%, Na im Blut 431 mg-%, Cl im Blut 353 mg-%, Rest-N 172 mg-%. Ekg: Sinustachykardie von 110 p. M. Röntgenbefund: Doppelseitige Oberlappentbc. ohne Kaverne. Kleines Herz. Im Kreislaufkollaps plötzlicher Tod. *Klinische Diagnose*: Morbus Addison; doppelseitige Oberlappentuberkulose. *Sektionsdiagnose* (S.-Nr. 1494/40, Pathologisches Institut der Universität Berlin): *Addisonische* Krankheit ohne Melanismus: vollständige Verkäsung und Verschmelzung beider Nebennieren. Subchronische Miliartuberkulose: spärliche Aussaat in Lungen, Leber, Milz und Nieren; vorwiegend lymphangitisch ausgebreitete chronische, wenig verkäsende Tuberkulose des linken Spitzengebietes neben vereinzelten

¹ Krankengeschichte und klinische Befunde wurden uns dankenswerterweise von der I. Medizinischen Universitätsklinik der Charité überlassen.

bronchogenen Herden der rechten Lunge, geringfügige, nicht verkäsende Knötchentuberkulose der Drüsen an den Lungenwurzeln und der Bifurkation, Obliteration der linken Pleurahöhle, strangförmige Verwachsungen an der rechten Lungenspitze. Starke Erweiterung des Conus pulmonalis. Hochgradige Cyanose der Leber, Milz und Nieren. Pigmentierte Enterocolitis (nach klinischer Angabe Hypochlorämie). Hyperplasie beider Tonsillen und der *Peyerschen* Platten des Dünndarms. Zweilappige rechte Lunge. Allgemeine Abzehrung. Befund am Integument: Kopfhaar mittelblond, keine Bartbehaarung, spärliche Achselbehaarung, Schambehaarung

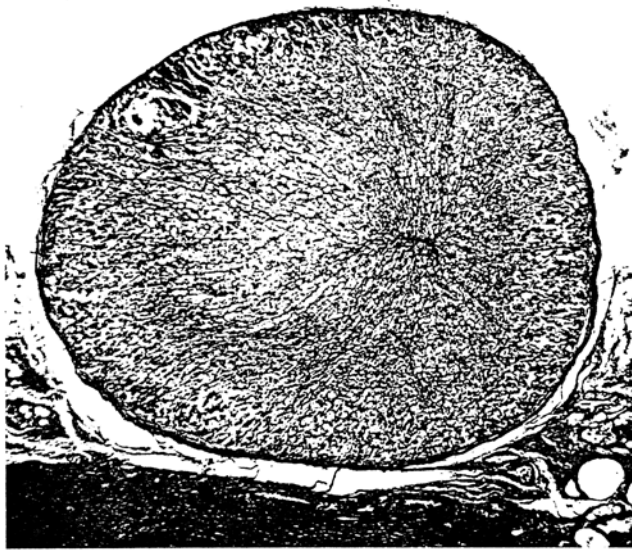


Abb. 3. Akzessorischer Rindenkörper bei Fall 2. Säulenförmige Anordnung der Zellen, ähnelt der Zona fasciculata. Glomerulosa angedeutet, reticularis fehlt. Zellen groß, blasig, wabiges Cytoplasma. Kein Markgewebe. (Hämalaun-Eosin, Vergr. 1:19.)

schneidet horizontal ab. Hautfarbe entspricht der Norm. *Makroskopische Beschaffenheit der Nebennieren:* Beide Nebennieren sind in knollige Pakete verwandelt, welche fibrös mit der Umgebung verwachsen sind. Auf Querschnitten sieht man feste, käsig Massen, die von grauem fibrösem Gewebe durchzogen und umgeben werden. Im extrakapsulären Gewebe der linken Nebenniere findet sich ein etwa erbsengroßer Knoten (Durchmesser etwa 0,5 cm) von der Farbe normalen Rindengewebes. — *Histologischer Befund:* Das Organ ist fast gänzlich verkäst. Zentral zeigt es dunkelblau gefärbte, verkalkte Partien. In der Peripherie finden sich neben reichlich entwickeltem, die Verkäsung kapselartig umgebenden, schwierigen Gewebe vereinzelte Tuberkel. Stellenweise sind einzelne oder in kleinen Gruppen zusammenliegende, in Untergang begriffene Rindenzellen sichtbar. Reichliche Rundzelleninfiltrate. Der erwähnte akzessorische Rindenkörper entspricht, wie aus Abb. 3 hervorgeht, hinsichtlich der Form und säulenförmigen Anordnung der Zellen der Zona fasciculata. Die Zona glomerulosa ist angedeutet, die reticularis fehlt dagegen. Die Zellen sind übermäßig groß, blasig, haben etwas wabiges Cytoplasma und meist gut gefärbte Kerne. Marksubstanz ist nicht vorhanden.

Es handelt sich hier also um eine *Addison'sche* Erkrankung ohne Überpigmentierung der Haut und Schleimhäute bei tuberkulöser Zerstörung beider Nebennieren. In unmittelbarer Umgebung der linken Nebenniere findet sich ein erbsengroßer akzessorischer Rindenkörper, der in Abb. 3 dargestellt ist. In seinem Aufbau zeigt er die säulenförmige Anordnung der *Zona fasciculata*; Marksubstanz ist nicht vorhanden. In welcher Beziehung er zum Ausbleiben der Hautpigmentierung steht, wollen wir im folgenden darlegen.

Besprechung.

Bevor nochmals auf die Ursachen des Hypermelanismus beim Addison-kranken eingegangen wird, sollen kurz die Ergebnisse verwertet werden, die bei der mikrochemischen und histologischen Untersuchung der Schrumpfnebennieren in unserem ersten Falle gewonnen wurden. Wir hielten ihre ausführliche Mitteilung für angebracht, weil die diesbezüglichen Angaben des Schrifttums noch sehr lückenhaft sind (*Dietrich und Siegmund*). Überdies gelangt man auf diesem Wege zu einer Auffassung über die Ätiologie, welche von der landläufigen Meinung abweicht.

Wie die histologische Untersuchung zeigte, war in diesem Falle die Rinde der linken Nebenniere bei erhaltenem Mark gänzlich durch Schwielen- gewebe verödet und fällt somit für die Funktion aus. In der rechten ist ein ähnlicher Vorgang in Entwicklung begriffen, indem vom Rande her die Verödung auf den schmalen Streifen erhaltenen Rindengewebes übergreift. Dieses Bild mit dem Untergang von großen Rindenteilen mit Rundzellinfiltraten einerseits und den subkapsulär gelegenen Knötchen mit hypertrophischen Zellen als Ausdruck der Regeneration andererseits ist in morphologischer Hinsicht oft mit der atrophischen Lebercirrhose (*Rössle* u. a.) oder mit der toxischen Leberatrophie (*Fahr, Huebschmann*) verglichen worden. Die Ähnlichkeit der anatomischen Bilder gab den Anlaß zu der Auffassung, daß es sich bei der „Nebennierenschrumpfung“ um chronische, infektiös-toxische Einwirkungen handle. Die Krankheitsursache würde dann keine einheitliche sein; indessen konnten in den weitaus meisten Fällen keine klinischen Befunde erhoben werden, die diese Ansicht zu stützen vermögen. Es ist daher von anderer Seite vermutet worden, daß in Wahrheit die Ursache der Rindenschrumpfung unbekannt ist. *Dietrich* und *Siegmund* werfen die Frage auf, ob es sich bei den Infiltraten nicht um etwas Sekundäres handelt, um resorptive Leistungen nach Gewebsuntergang. Jedenfalls ließe sich damit unser morphologischer und histochemischer Befund in Einklang bringen, daß die Rindenzellen an Stellen, wo keinerlei Zeichen von Entzündung vorhanden ist, bereits schwere Veränderungen des Lipoidgehalts und vacuolär-wabige Degeneration zeigen. Die feindisperse und spärliche Lipoidinfiltration der Zellen, die *Dietrich* als Aufsplitterung der Lipoidbezeichnet, ist schon vielfach in einen völligen Schwund übergegangen.

Dabei sollte die Fasciculata, der gestaltlich unsere Rinde am ehesten entspricht, den größten Lipoidgehalt aufweisen. Da sie ferner die Eigenschaft besitzt, elektiv anisotrope Fette aufzunehmen, müßten diese hier besonders reichlich sein. Nur in besonderen Fällen wie Schwangerschaft, Atherosklerose oder bei starken experimentellen Hypercholesterinämien, trifft man auch in der Reticularis und zuletzt in der Glomerulosa diese spezifischen Fettkörper an. Der Lipoidgehalt der Rinde ist so charakteristisch, daß er als notwendig für eine normale Funktion ihrer Zellen angesehen werden muß (*Dietrich, Siegmund*).

Nun geht bekanntlich auch die *Addisonsche* Erkrankung mit Hypercholesterinämie einher. Und wenn *Aschoffs* Feststellung richtig ist, daß der Cholesteringehalt der Nebennierenrinde als Spiegel des Blutcholesteringehalts anzusehen ist, so müßte man in unserem Falle stark positive Resultate bei den Fettfärbungen und insbesondere reichlichen Gehalt an doppelbrechenden Substanzen erwarten. Die Ergebnisse bei den histochemischen und physikalischen Untersuchungen waren jedoch im Vergleich zu gesunden Nebennieren nur äußerst schwach positiv. Selbst wenn man berücksichtigt, daß nicht alle Fette, namentlich die ätherunlöslichen, gestaltlich darstellbar sind und somit der volle Lipoidgehalt auf diese Weise nicht zu ermitteln ist, wird doch das Resultat quantitativ nicht wesentlich beeinflusst.

Wenn man diese Befunde zusammenordnet, muß man zu der Auffassung gelangen, daß eine *primäre, schwere Schädigung der Rindenzellen* vorliegt, die sich in einer Änderung der Zellgestalt und veränderten Verteilung und einer hochgradigen Verminderung der für die Funktion notwendigen Lipide äußert. Die Rundzelleninfiltrate möchten wir als resorptive Vorgänge deuten.

Das Mark ist in beiden Nebennieren gut entwickelt; links sind die Markzellen eher reichlicher als gewöhnlich. Gestaltlich sind sowohl an den Zellen als auch Gefäßen keine Veränderungen festzustellen. Die Chromierung soll gewisse Schlüsse auf den Funktionszustand des Marks zulassen, wenn sie früh genug erfolgt. In unserem Falle wurde sie nicht ausgeführt, da die Obduktion nicht sofort vorgenommen werden konnte. *Fahr* und *Reiche*, *Dietrich* und *Siegmund*, *Rössle* u. a. erzielten jedoch in ähnlichen Fällen eine gute Chromreaktion, was als Beweis für die Anwesenheit von Adrenalin anzusehen ist. Die engen örtlichen Beziehungen zwischen Mark und Rinde, die *v. Lucadou* anatomisch zu begründen suchte, legten den Gedanken nahe, daß die Markfunktion durch die Einwirkung der Rindenlipide gefördert wird. In physiologisch-chemischer Hinsicht spricht die Beobachtung *Schmidtmanns* im gleichen Sinne, daß Adrenalin bei Gegenwart von Cholesterin länger und stärker wirkt. Wenn man der Förderung der Markfunktion durch die Rinde einen solchen Einfluß zugrunde legen will, so ist aber für die Verhältnisse beim *M. Addison* zu bedenken, daß das Blutcholesterin gewöhnlich vermehrt ist und

mithin der Wegfall einer derartigen Rindenwirkung im Körper kompensiert würde. Es ergibt sich aber kein genügender Grund für die Annahme, daß das Mark in solchen Fällen indirekt, nämlich durch Rindenausfall, funktionell beeinträchtigt wäre.

Nunmehr kehren wir zum Hauptgegenstand dieser Arbeit zurück, zur Beziehung zwischen Rindenausfall und Pigmentvermehrung beim M. Addison. Es wurde oben bereits angedeutet, daß wir die vermehrte Melaninbildung darauf zurückführen möchten, daß die Rinde und nicht das Mark funktionell ausfällt. Wir stellen uns damit in Gegensatz zur *Blochschen* Hypothese, der wir aus zwei Gründen widersprechen; erstens auf Grund pathologisch-anatomischer und experimenteller Befunde, und zweitens mit Rücksicht auf die Ergebnisse bei Rindenhormonbehandlung.

Ich bespreche zunächst die ersteren Befunde. Beide hier wiedergegebenen Beobachtungen sind mit *Blochs* Erklärung unvereinbar. Im ersten Fall dürften wir bei unversehrttem Mark keine Hautpigmentierung erwarten (sofern man bei anatomischer Unversehrtheit Funktionsfähigkeit annimmt), im zweiten müßte sie infolge der Zerstörung des Marks vorhanden sein. Jedoch war, wie oben geschildert, das Gegenteil festzustellen: im ersten eine typische Hyperpigmentierung, im zweiten keinerlei Hautveränderung. Man könnte uns nun entgegenhalten, daß ein gestaltlich intaktes Mark nicht unbedingt einen Schaden hinsichtlich der Funktion ausschließt. Ein solches Argument kann aus folgenden Gründen zurückgewiesen werden: *Fahr* und *Reiche* erzielten bei einem ähnlichen Fall mit isolierter Rindenatrophie eine gute Chromierung des Marks, was als exakter Beweis für die Anwesenheit von Adrenalin anzusehen ist. Weiterhin sahen *Crowe* und *Wislocki* bei experimenteller Zerstörung des Marks und der abdominalen chromaffinen Körper keinerlei Veränderungen im Pigmentstoffwechsel. Desgleichen konnten *Charpentier*, *Bernard* und *Thoyer* durch Adrenalininjektionen keine Depigmentierung erreichen. Selbst wenn es zutreffen würde, daß in unseren oder ähnlichen Fällen eine Unterfunktion des Marks vorläge, so wäre das übrige chromaffine System zu kompensatorischer Leistung befähigt (*G. Bayer*, *Kahn*, *F. Rosenthal*). Diese Befunde sprechen sehr gegen die Annahme, daß das chromaffine System und der Pigmentstoffwechsel in Zusammenhang zu bringen sind. Im übrigen darf man wohl bei morphologischer Unversehrtheit eines Organs nicht ohne weiteres von einem Ausfall in funktioneller Hinsicht sprechen, denn mit einem solchen Argument würde man letztlich alles erklären können.

Im gleichen Sinne sprechen nun zweitens die Ergebnisse bei Behandlung mit Rindenhormon. Seit *Reichstein* und *Steiger*, *Swingle* und *Pfiffner*, *Hartmann* und *Brownell* die Darstellung des Rindenhormons gelang, ist es in der Behandlung der *Addisonschen* Krankheit und der sog. *Addisonismen* mit großem Erfolg angewandt worden. Es sind seither eine

Reihe von teilweise adrenalinfreien Rindenhormonpräparaten wie Desoxycorticosteronacetat, Eucortone, Pancortex, Cortigen, Cortihormon, Cortin, Cortisupren usw. verfügbar, die bei teilweiser oder vollständiger Nebennierenrindeninsuffizienz eine weitgehende Besserung oder gar vollständigen Ausgleich, abgesehen von der Pigmentierung, zu erreichen vermögen.

Das Vitamin C nahm früher — in anfänglicher Überschätzung seiner Wirkungskraft — in der Behandlung des M. Addison einen sehr breiten Raum ein, nachdem *Szent-György* in der Nebennierenrinde einen reichlichen Gehalt an Ascorbinsäure feststellte. Häufig wurde die therapeutische Anwendung von Vitamin C und Rindenhormon bei M. Addison kombiniert. Man machte dabei die sehr aufschlußreiche Beobachtung, daß in vielen Fällen zugleich mit der Besserung des klinischen Krankheitsbildes auch die Überpigmentierung der Haut verschwand. Daraufhin wurde in zahlreichen Mitteilungen (*Szule, Szent-György, Morawitz, Schröder* u. a.) das Verschwinden der Pigmentierung der Wirkung des Vitamins zugeschrieben. Diese Auffassung kann heute jedoch aus folgenden Gründen nicht mehr anerkannt werden:

1. Experimentell erzeugte oder natürliche Pigmentierungen lassen sich durch isolierte Anwendung von Vitamin C nicht beeinflussen (*Grüneberg, Thorn, Eggleston* und *Weiss, Jadassohn* und *Schaaf*).

2. Rindenextrakte, die keine nennenswerten Mengen von Vitamin C enthalten, können depigmentierende Wirkungen haben (*Grüneberg*).

3. Cystein und reduziertes Glutathion können gleiche Stoffwechselfunktionen wie Vitamin C erfüllen (*Abderhalden*) und stehen dem Körper reichlich zur Verfügung.

4. C-Avitaminosen führen zu keinen entsprechenden Pigmentationen.

Vielleicht beschränkt sich die Rolle des Vitamin C auf einen reduzierenden Schutz der leicht oxydierbaren Rindenhormone. Die depigmentierende Wirkung aber muß dem Rindenhormon selbst zugeschrieben werden.

Die therapeutisch wirksamen Rindenextrakte verdanken nach *Kendall* ihre Wirkung mehreren wirksamen Bestandteilen; er unterscheidet drei verschiedene Stoffe, von denen der eine die Glykogenbildung in der Leber und den Muskeln, der andere die Verteilung der Elektrolyte zwischen intra- und extracellulärer Flüssigkeit und der dritte Bestandteil die Funktion der Niere regeln soll. *Verzár* bestreitet indessen diese Auffassung, da sie durch keinerlei experimentelle Tatsachen gestützt sei; insbesondere bestünden zwischen den Rindenhormonpräparaten keine qualitativ verschiedenen Wirkungen. Vielleicht sei eine Form des Hormons wasserlöslich und deshalb wirksamer, die Art der Wirkung bei beiden Substanzen aber die gleiche. Hiergegen spreche auch nicht, daß man bei Verabreichung mancher Rindenpräparate lebensbedrohliche Erscheinungen im Sinne von Hypertonie, starken Ödemen und Herzinsuffizienz

beobachtet habe (*Wilder* u. a.). Diese seien zu Unrecht als unerwünschte Nebenwirkungen bestimmter Hormonpräparate gedeutet worden. *Verzár*, *Thorn* und *Firor*, *Wilder*, *Engel* und *Billmann*, *Thaddea* u. a. sind jedoch der Meinung, daß diese Zustände nicht durch die betreffenden Hormone selber, sondern durch die hohen begleitenden NaCl-Gaben verursacht werden, was sich experimentell stützen ließ. Wie dem auch sei, die folgenden Erfahrungen, welche die therapeutische Beeinflussung der Überpigmentierung betreffen, lassen sich jedoch kaum anders als durch eine Verschiedenheit der angewandten Hormonpräparate erklären; denn allen Rindenhormonen ist ihre lebenserhaltende Funktion gemeinsam, doch enthalten nicht alle einen „Antipigmentfaktor“.

Charpentier berichtet über eine 45jährige und 35jährige Frau mit den klassischen Symptomen eines M. Addison und tiefbronzener Hautfarbe. Adrenalinbehandlung war ohne jede Wirkung. Auf Verabreichung von Eucortone schwanden schließlich alle Ausfallserscheinungen, auch die Pigmentierung der Haut. Auch *Thomson* und *Russel* gelang mit Eucortone eine Depigmentierung. In 30 Fällen implantierten *Thorn* und *Firor* Tabletten von Desoxycorticosteronacetat in die Bauchhaut, wie es *Thorn* und Mitarbeiter, *Engel* und *Eisenberg* u. a. angegeben hatten, und erzielten bei 12 Patienten nach 5- bis 10monatlicher Behandlung eine Abnahme der Pigmentation. *McCullagh* und *Ryan*, *R. C. Moehlig* sowie *Engel* sahen hingegen mit dem gleichen Präparat keine Beeinflussung. Auch mit *Swingle-Pfiffner*-Extrakt blieb die Pigmentation bestehen (*Rowntree*). Allerdings muß dabei der Zeitfaktor berücksichtigt werden. Akute Addisonsche Erkrankungen verlaufen wohl immer ohne pathologische Hautpigmentierung, weil es zu deren Entwicklung einer gewissen Zeit bedarf. Andererseits wird die Depigmentation erst nach einer längeren Zeitspanne eintreten können. Ferner muß die Menge des angewendeten Hormons berücksichtigt werden; man kommt nämlich zur Beseitigung der übrigen Störungen erfahrungsgemäß mit weniger Hormon aus, wenn man es mit geringen NaCl-Dosen gleichzeitig verabreicht; es wäre denkbar, daß der Pigmentstoffwechsel sich in dieser Hinsicht anders verhält.

Besondere Beachtung verdienen die Beobachtungen von *Morawitz*. Er behandelte zahlreiche Addisonkranke mit Nebennierenrindenpulver und Fruchtsäften. Regelmäßig traten deutliche Aufhellungen der Hautfarbe ein, was er auf die Wirkung von Vitaminen zurückführte und deshalb von „Pigment-Vitaminen“ sprach. Den Einfluß des Vitamin C haben wir schon abgelehnt. Dagegen scheint uns die Tatsache wichtig zu sein, daß Nebennierenrindenpulver, welches offenbar alle Wirkstoffe der Rinde enthält, regelmäßig eine wesentliche Abblässung herbeiführte, was auch von *Rosenthal* bestätigt wird. Unter diesem Gesichtspunkt möchten wir auch bei unserem zweiten Fall das Fehlen der Melanose auf den akzessorischen Rindenkörper zurückführen. Die abnorme Pigmentierung kann beim M. Addison als erstes Krankheitszeichen auffallen, doch haben

die mehr oder minder ausgeprägten Ausfallserscheinungen dann schon längere Zeit vorher bestanden, wie eine genaue Anamnese ergeben wird; denn bevor die Hautpigmentierung sich ausbildet, muß die Rinde schon stark geschädigt sein. Bei langsam fortschreitenden Zerstörungen der Nebenniere mit zunehmenden Ausfallserscheinungen hypertrophieren etwa vorhandene akzessorische Rindenkörper und verhüten so eine stärkere Insuffizienz. Diese Tatsache ist vielfach bestätigt (*Marine und Baumann, Jaffe u. a.*), denn nach experimenteller Adrenalektomie werden zwar Mangelsymptome bemerkt, aber tödliche Ausgänge oft durch jene sich stark entwickelnden „Rindenadenome“ verhindert. Andererseits vermißt man nach Rindenhormongaben die Hypertrophie (*Ingle und Higgins u. a.*), weil die akzessorischen Körper dann nicht zu kompensatorischer Leistung angeregt werden. Bei der Ratte soll das versprengte Rindengewebe häufig sein, aber auch beim Menschen kommt es nicht selten vor. Man findet es hier, entsprechend der embryonalen Entwicklung, in unmittelbarer Umgebung der Nebenniere oder unter der Nierenkapsel, am Samenstrang, am unteren Pol des Hodens, zwischen Hoden und Nebenhoden und im Ligamentum latum (*Nelson, Siegmund und Dietrich*).

Diese „akzessorischen Nebennieren“, die wohlgemerkt gewöhnlich kein chromaffines Gewebe enthalten, vermögen wohl meist nur eine unvollständige Kompensation herbeizuführen; namentlich werden sie zeitweiligen, besonders hohen Anforderungen nicht genügen können, aber sie verzögern vielfach den Eintritt des Todes. So gesehen würde ein Teil der latenten Fälle mit geringen Ausfallserscheinungen verständlich, die man als Addisonismen bezeichnet, aber auch jene *Addisonschen* Erkrankungen, bei denen die Hautpigmentierung nicht verstärkt ist. Man muß annehmen, daß das akzessorische Rindengewebe meist hinsichtlich der quantitativen Hormonproduktion nicht genügt, um die hohen Anforderungen des intermediären Stoffwechsels zu befriedigen, aber offenbar den „Antipigmentfaktor“ für die Regulation des Pigmentstoffwechsels in ausreichender Menge enthält.

Nachdem in den vergangenen Jahren alle übrigen Addisonsymptome nach und nach auf den Rindenausfall zurückgeführt werden konnten, haben wir nunmehr nachzuweisen versucht, daß auch das letzte, dem Markausfall zugeschriebene Krankheitszeichen, die Überpigmentierung, in Wirklichkeit auf mangelnder Rindenfunktion beruht. Wenn wir mithin die *Addisonsche* Krankheit als reine Rindeninsuffizienz auffassen, so bedeutet das nicht etwa, daß das Markgewebe *nicht* lebensnotwendig sei; vielmehr kann man daraus nur folgern, daß der außerhalb der Nebenniere gelegene Anteil des chromaffinen Gewebes wenigstens teilweise imstande ist, den Markausfall zu kompensieren. Ob der Mensch überhaupt ohne jegliches chromaffine Gewebe leben kann, läßt sich nicht sagen, da systematische Zerstörungen des gesamten verstreuten adrenalinbildenden Gewebes nicht bekannt sind. Ebenso wie die Blutdrucksenkung

wurde durch die ältere Auffassung auch die Melanodermie in einfach darzulegender und anschaulicher Weise auf mangelnde Adrenalinbildung zurückgeführt. Eine entsprechende einfache Erklärung hat die neue Deutung der Zusammenhänge nicht zu bieten; man kann lediglich die Tatsache feststellen, daß die vermehrte Pigmentierung von verminderter oder aufgehobener Rindenfunktion herrührt. Auf welche Weise Rindenhormone in den Pigmentstoffwechsel eingreifen, ist noch völlig unbekannt. Hier eröffnet sich ein neues Problem, dessen Lösung nicht nur das Verständnis der Wirkungsweise der Rindenhormone fördern, sondern vielleicht zugleich die chemischen Grundvorgänge bei der intracellulären Pigmentbildung aufdecken würde.

Zusammenfassung.

1. Es werden 2 Fälle von *Addison'scher* Erkrankung geschildert: im 1. Fall handelte es sich um eine genuine Schrumpfnieren mit erhaltenem Mark und pathologischer Pigmentierung der Haut, im 2. um eine tuberkulöse Zerstörung beider Nieren; hier fehlte die Melanodermie und ein akzessorischer Rindenkörper war vorhanden. Das Verhalten des Pigmentstoffwechsels ist in beiden Fällen nicht durch die *Blochsche* Hypothese erklärbar.

2. Die Abhängigkeit der Pigmentierung von der Markerkrankung wird abgelehnt und der Rinde die wesentliche Bedeutung zuerkannt. Begründet wird diese Auffassung

a) mit den Beobachtungen an den beiden erwähnten eigenen Fällen von *Addison'scher* Krankheit;

b) mit pathologisch-anatomischen und experimentellen Beobachtungen des Schrifttums;

c) mit den Ergebnissen bei Rindenhormonbehandlung.

Somit gibt es bei der *Addison'schen* Erkrankung kein wesentliches Symptom mehr, das sich auf die Markerkrankung zurückführen ließe.

3. Die Rindenanteile der genuine Schrumpfnieren sind durch morphologische und histochemische Untersuchungen als funktionsuntüchtig anzusehen; es wird eine primäre Degeneration der Rindenzellen angenommen.

Schrifttum.

- Aberhalden, E.*: Fermentforsch. 15, 24 (1936). — *Apitz, K.*: Virchows Arch. 300, 89 (1937). — *Aschoff, L.*: Über die ortho- und pathologische Morphologie der Nebennierenrinde. Vorträge, Jena 1925. — *Barker, N. W.*: Arch. of Path. 8, 432 (1929). — *Bayer, S.*: Handbuch der inneren Sekretion, Bd. II/1. Leipzig 1929. — *Bernard et Thoyer*: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 50, 1069 (1934). — *Bittorf*: Dtsch. Arch. klin. Med. 136, 314 (1921). — *Bloch, Br.*: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. I/1. Berlin 1927. — Z. physiol. Chem. 98, 226 (1917). — Schweiz. med. Wschr. 1933, 263. — *Bloch, Br. u. W. Löffler*: Dtsch. Arch. klin. Med. 121, 262

- (1917). — *Brenner*: Quart. J. Med. **22**, 121 (1928). — *Britton and Silvette*: Amer. J. Physiol. **100**, 701 (1932); **107**, 190 (1934); **118**, 21, 594 (1937); **122**, 446 (1938); **123**, 23, 701, 705 (1938). — *Brunswick, H.*: Z. wiss. Med. **39**, 316 (1922). — *Cannon*: Erg. Physiol. **27**, 380 (1928). — *Charpentier*: Lancet **2**, 921 (1933). — *Christ and Rowntree*: Endocrinology **2**, 589 (1927). — *Conneybeare and Millis*: Guy's Hosp. Rep. **74**, 369 (1924). — *Coupland, S.*: Trans. path. Soc. Lond. **36**, 423 (1885). — *Crowe and Wislocki*: Bull. Hopkins Hosp. **35**, 187 (1924). — *Dietrich, A. u. H. Siegmund*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. VIII: Drüsen mit innerer Sekretion. Berlin 1926. — *Dietrich, W.*: Virchows Arch. **1941** (im Druck). — *Eggleston and Weiss*: Zit. nach *Thorn*: J. med. Sci. **197**, 718 (1939). — *Engel, R.*: Veröff. Berl. Akad. ärztl. Fordbild. **1939**, 301. — Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1937**, 85; **1938**, 276. — Klin. Wschr. **1937**, 775. — *Engel, R. u. F. Billmann*: Dtsch. med. Wschr. **1941**, 230. — *Fahr u. Reiche*: Frankf. Z. Path. **22**, 231 (1919). — *Grüneberg, Th.*: Klin. Wschr. **1936 I**, 1060. — Münch. med. Wschr. **1936**, 561. — *Hansemann, v.*: Berl. klin. Wschr. **1916**, 357. — *Harbitz*: Norsk Mag. Laegevidensk. **87**, 371 (1926). — *Harrop u. Mitarb.*: Science (N. Y.) **73**, 683 (1933). J. of exper. Med. **57**, 305 (1933); **58**, 1, 14, 17 (1933); **64**, 233 (1936). — J. amer. med. Assoc. **100**, 1850 (1933). — Bull. Hopkins Hosp. **59**, 25 (1938). — *Hartmann and Brounell*: Amer. J. Physiol. **95**, 670 (1930). — Science (N. Y.) **73**, 620 (1931). — *Heim, W.*: Frankf. Z. Path. **54**, 250 (1940). — *Huebschmann, P.*: Beitr. path. Anat. **69**, 352 (1921). — *Ingle and Higgins*: Amer. J. med. Sci. **196**, 232 (1938). — *Jadassohn, W. u. F. Schaaf*: Klin. Wschr. **1934 I**, 845. — *Jaffe*: Arch. of Path. **3**, 414 (1927). — *Kahn, R. H.*: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. **147**, 445 (1912). — *Karakascheff*: Beitr. path. Anat. **39**, 373 (1906). — *Kauffmann u. Lehmann*: Zbl. Path. **37**, 145 (1926). — Virchows Arch. **260**, 493 (1930). — *Kendall u. Mitarb.*: Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. **10**, 245 (1935); **12**, 136, 270 (1937); **13**, 379 (1938). — Science (N. Y.) **2**, 18 (1937). — J. of biol. Chem. **125**, 57 (1938). — *Kiefer, H.*: Arch. path. Anat. **265**, 472 (1927). — *Köhler, R.*: Virchows Arch. **281**, 466 (1931). — *Langerhans*: Verh. dtsh. path. Ges. **1903**, 254. — *Laszt u. Verzár*: Pflügers Arch. **237**, 483, 473 (1936). — Biochem. Z. **285**, 356 (1936); **288**, 351 (1936). — Z. f. Vitaminforsch. **5**, 265 (1935). — *Leulier et Revol*: Bull. Histol. appl. **3**, 316 (1926). — *Lewin, G.*: Charité-Ann. **17**, 536 (1892). — *Lignac, G.*: Virchows Arch. **240**, 383 (1923). — *Lison, L.*: Histochemie animale (Méthodes et Problèmes). Paris 1936. — *Loeb, R. F.*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 808 (1933). — J. of exper. Med. **47**, 775 (1933). — J. amer. med. Assoc. **104**, 2149, 2177 (1935). — Science (N. Y.) **76**, 420 (1937). — *Lorrain-Smith*: Zit. nach *Lison*, S. 201. — *Lucadou, v.*: Beitr. path. Anat. **101**, 197 (1938). — *Luksch*: Beitr. path. Anat. **62**, 204 (1916). — *Marine and Baumann*: J. metabol. Res. **1**, 177 (1922). — *Masshoff, W.*: Beitr. path. Anat. **100**, 413 (1938). — *McCullagh and Ryan*: J. amer. med. Assoc. **114**, 2530 (1940). — *McKay and Barnes*: Amer. J. Physiol. **118**, 184, 525 (1937). — *Meirowsky*: Frankf. Z. Path. **2**, 438 (1909). — Zbl. Path. **20**, 301 (1909). — Dermat. Z. **24**, 705 (1917). — Zbl. Hautkrkh. **8**, 97 (1923). — *Moehlig, R. C.*: Endocrinology **27**, 633 (1940). — *Morawitz, P.*: Klin. Wschr. **1934 I**, 324. — *Müller, E.*: Zbl. Path. **70**, 289 (1938). — *Nelson, A. A.*: Arch. of Path. **27**, 955 (1939). — *Oliver and Schäfer*: J. of Physiol. **16**, 1 (1894). — *Philpott, N. W.*: Ann. int. Med. **1**, 613 (1927/28). — *Pijoan and Oberg*: Proc. Soc. exper. a. Med. **36**, 187 (1937). — *Reichstein and Steiger*: Nature (Lond.) **139**, 925 (1937); **141**, 202 (1938). — Helvet. chim. Acta **20**, 817, 1164 (1937). — *Rein, H.*: Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. **1937**, 27. — *Rössle, R.*: Münch. med. Wschr. **1910 II**, 1380. — Verh. dtsh. path. Ges. München **17**, 220 (1914). — *Rogoff, J. M.*: Amer. J. Physiol. **86**, 25, 353, 360 (1928). — J. amer. med. Assoc. **99**, 1309 (1932); **103**, 1764 (1934). — Science (N. Y.) **80**, 319, (1934). — *Roloff*: Beitr. path. Anat. **9**, 329 (1891). — *Rosenthal, F.*: Verh. Ges. inn. Med. **1929**, 457. — *Rowntree*: J. amer. med. Assoc. **114**, 2526 (1940). — *Rowntree and Snell*: A clinical study of Addison's disease. Philadelphia and London 1931. — *Schiffers, H.*:

Diss. Düsseldorf 1937. — *Schmidt, M. B.*: Verh. dtsh. path. Ges. **21**, 212 (1926).
Schmidtman, M.: Verh. dtsh. path. Ges. **20**, 118 (1925). — *Schultze, A.*: Zit. nach *Lison*, S. 210. — *Schröder, H.*: Klin. Wschr. **1934 I**, 553. — *Simmonds*: Virchows Arch. **172**, 480 (1913). — Zbl. Path. **13**, 81 (1902). — *Simpson, S. L.*: Quart. J. Med. **25**, 99 (1932). — *Smith-Dietrich*: Zit. nach *Lison*, S. 204. — *Snell, A. M.*: Internat. Clin. **3**, 46 (1934). — *Sourdel*: Thèse de Paris **1912**. — *Steward, G. M.*: Endocrinology a. Metabol. **2**, 127 (1922). — Arch. int. Med. **43**, 733 (1929). — *Steward and Rogoff*: Amer. J. Physiol. **84**, 639 (1928); **91**, 254 (1929). — *Swingle and Pfiffner*: Amer. J. Physiol. **79**, 679 (1927); **96**, 153, 164, 180 (1931); **105**, 93 (1933); **108**, 144, 428 (1934). — Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 510 (1931). — Science (N. Y.) **77**, 58 (1933). — *Szent-György*: Biochemic. J. **22**, 1387 (1928). — Science (N. Y.) **72**, 125 (1930). — Dtsch. med. Wschr. **1932 I**, 852. — Bull. Soc. Chim. biol. (Paris) **15**, 694 (1933). — Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1934 I**, 426. — *Szule, D.*: Dtsch. med. Wschr. **1933 I**, 651. — *Takamine, J.*: J. of Physiol. **27**, 29 (1901). — *Thaddeu, S.*: Die Nebennierenrinde. Leipzig 1936. — Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. **1937**, 160. — Med. Welt **1938 I**, 123. — Erg. inn. Med. **54**, 753 (1938). Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1938**, 235. — Wien. klin. Wschr. **1940 I**, 145, 797. — *Thomson and Russel*: Lancet **2**, 178 (1932). — *Thorn, G. W.*: Amer. J. med. Sci. **197**, 718 (1939). — Proc. Soc. exper. a. Med. **36**, 361 (1937). — *Thorn, G. W. u. L. L. Engel*: XVI. internat. Physiol.-Kongr. **1938**, 70. — J. of exper. Med. **68**, 299 (1938). *Thorn and Firor*: J. amer. med. Assoc. **114**, 2517 (1940). — *Thorn, G. W., L. L. Engel and H. Eisenberg*: J. of exper. Med. **68**, 161 (1938). — *Verzár, F.*: Die Funktion der Nebennierenrinde. Basel 1939. — Schweiz. med. Wschr. **1940**, 1229. — *Warburg u. Christian*: Biochem. Z. **263**, 228 (1933). — *Wells, H. G.*: Arch. of Path. **10**, 499 (1930). — *Wilder, R. M.*: Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. **15**, 18 (1940). — *Windaus*: Zit. nach *Lison*, S. 211.
