

(Aus dem Pathoanatomischen Institut und dem Zentrallaboratorium
[Leiter: Prim.-Dr. J. v. Kup] des Elisabethkrankenhauses
[Direktor: Obermedizinalrat Dr. E. Király] in Sopron [Ungarn].)

Beziehungen zwischen Hautmelanose und Nebennieren¹.

Von

Prim. Dr. Julius v. Kup.

(Eingegangen am 30. Dezember 1941.)

Die Addison'sche Krankheit ist mit ihrem klassischen Symptomenkomplex in den weitesten ärztlichen Kreisen bekannt, so daß sie sozusagen ein populärer Begriff geworden ist. Der Name Bronzekrankheit stammt von der bronzigen Verfärbung, die bei dieser Krankheit regelmäßig vorkommt. Zweifelsohne ist das Addison'sche Syndrom ein wohlentwickeltes Krankheitsbild, bei dem außer den klassischen Erscheinungen sich oft auch eine Hautmelanose finden läßt.

Thudlea (1936) sah in seinen eigenen Fällen, übereinstimmend mit Simpson (1932), Morawitz (1934), bei sämtlichen Addisonkranken nach Rindenhormonzufuhr den Rückgang der Hautpigmentation.

So bedeutsam auch die Umgrenzung der Addison'schen Krankheit aus endokrinologischem Gesichtspunkte war, so nachteilig wirkte, aus demselben Gesichtspunkte, der Umstand, daß die Hautmelanose zu den organischen Bestandteilen des Syndroms gerechnet wurde. Noch im Jahre 1934 schreibt Reiß, daß die Entstehung der Hautpigmentation beim Morbus Addison ein charakteristisches, aber in seiner Genese noch nicht geklärtes Symptom sei.

Hierzu kommt noch die Tatsache, daß neben den wenigen typischen Addisonfällen die große Anzahl und Mannigfaltigkeit der Fälle mit Nebennierenausfall solange nicht erkannt wurde. Die Fälle wurden nicht erkannt, da man darauf beharrte, daß es keinen Nebennierenausfall ohne Hautmelanose gibt. Von dem Zeitpunkt an, als die Forschungen in Zusammenarbeit mit Klinikern fortgesetzt wurden, begann die Zahl der Fälle zuzunehmen, in denen bei Addison-Nebennieren keine Melanose gefunden wurde (Ehrmann und Dinkin, 1928). Als die Aufmerksamkeit der Forscher in den mit Melanose verknüpften Addisonfällen allmählich auf die Rinde und Marksubstanz gelenkt wurde, gelangte man langsam zur Erfahrung, daß es pathologisch-anatomisch oft nicht entschieden

¹ Diese Arbeit und diese Untersuchungen konnten mit Hilfe der vom Fürsten Paul v. Esterházy gegründeten medizinisch wissenschaftlichen Forschungsunterstützung vollbracht werden.

werden kann, ob die Melanose mit der Rindenläsion oder der Markveränderung zusammenhängt. Auch die die Krankheit auslösende Ursache konnte nicht immer gefunden werden, da die Melanose auch bei intakter Nebenniere oft beobachtet wurde, wenn eine gewisse Veränderung des sympathischen Systems vorlag. Auch wurden Fälle veröffentlicht, wie z. B. der Fall von *Bauer* (1922), bei denen nebst Hautmelanose nur die Rindensubstanz verändert war und die in Paroxysmen verlaufende schwere Adynamie ohne sonstige Addisonsymptome verlief. In der Rinde war eine Amyloidose zu finden, das Mark war verhältnismäßig unverändert. — Eine Melanodermie wurde auch bei ganz anderen Krankheiten beobachtet, so bei Pellagra, bei chronischer Arsenvergiftung (*Neußer*), Ostitis fibrosa, Krebskranken, Melanosarkom (*Kup*), Sprue, bei der *Richlschen* Kriegsmelanose, seltener bei Thyreotoxikose, Hypophysenerkrankungen und auch bei Schwangerschaft.

Schon *Tizzoni's* Tierversuche haben gezeigt, daß nach Zerstörung der Nebennieren eine Hautpigmentation nur selten zu finden ist und zwar in den sich länger hinziehenden Fällen. Auch bleibt diese Pigmentation bei den Versuchstieren, wenn sie überhaupt erscheint, auf einer erheblich niedrigeren Stufe, als beim Menschen. Das *Addison'sche* Pigment gibt keine Eisenreaktion und scheint eher dem Melanin nahezustehen. Das bei Addison auftretende Pigment ist eisenfrei und entsteht nicht auf hämatogenem Wege, sondern in den Zellen der Malpighischicht der Epidermis in autochthoner Weise.

Königstein, später *K. Heudorfer*, haben festgestellt, daß der bei der postmortalen Bildung des Verdunkelungspigmentes entstehende Farbstoff aus einem nichtpigmentierten Vorstadium erzeugt wird. Seine Erzeugung erfolgt durch Oxydation und die Umwandlung aus den Granula kann infolge der reduzierenden Eigenschaften des Vorstadiums histochemisch nachgewiesen werden. Es bleibt aber dahingestellt, warum dieser Prozeß bei der *Addison'schen* Krankheit in stärkerem Ausmaße vor sich geht. Nach *Heudorfer* lassen sich die nichtpigmentierten Granula entsprechend dem erhöhten Pigmentgehalt in gesteigerten Mengen nachweisen.

Frühere Versuche haben gezeigt, daß im Brutschrank der Pigmentgehalt frischer Hautstücke sich vermehrt; die Haut von Addisonkranken oder nebennierenektomierten Hunden nimmt aber eine besonders dunkle Farbe an (*Meirowski, Königstein*).

Die Bildung des Hautpigmentes wird als ein oxydativer Fermentprozeß aufgefaßt. Die oxydierbaren Melanogene häufen sich an, da sie wegen der mangelhaften Adrenalinbildung des chromaffinen Systems in zu großer Menge vorhanden sind (*Bloch, Löffler*). Nach *Bittorf* nimmt die Oxydasebildung im Epithel der Addisonkranken zu.

Melanodermie infolge Sympathicusschädigung kann auf verschiedenen Wegen zustandekommen: der vor der Bauchaorta gelegene Nerven-

plexus wird von einem Pankreaskrebs, leukämischen oder lymphogranulomatösen Lymphknoten (*Bramwell, Bauer*), einem Aneurysma (*Jürgens*) usw. zusammengedrückt. Auch die Verletzung des Plexus coeliacus, wie z. B. bei Tuberkulose (*Laignel, Lavastine, Pende und Varraro*), führt oft zu Melanodermie. In einem Fall von *Neußer* war die addisonartige Pigmentation durch eine Eierstockgeschwulst veranlaßt und verschwand nach ihrer Entfernung. Auch plötzliche schwere seelische Erschütterungen können Melanodermie nach sich ziehen (*Bauer*).

Bauer und *Sergent* haben sich der Theorie von *A. v. Neußer* und *Wiesel* angeschlossen: die Melanodermie sei als ein indirektes Nebennierensymptom aufzufassen, das auf die Beeinflußbarkeit des Sympathicus hindeute. Wir hatten Gelegenheit, die Beziehung zwischen Melanodermie und Nebenniere bei einer mit 47 Jahren an Melanosarkom gestorbenen Frau einer eingehenden Prüfung zu unterziehen. Die metastatische Melanosarkomatose entwickelte sich aus einem Pigmentnaevus des Rückens. Die unmittelbare Todesursache war eine Bronchopneumonie. Die Sektion fand Metastasen in den Lungen, im Herzmuskel, an den Rippen und den Schädelknochen, an zahlreichen anderen Stellen des Knochensystems, schließlich in den Nieren, der Leber und der Milz. Von den endokrinen Drüsen wurden kirschenkerngroße Metastasen in den Eierstöcken und kleinere in der Schilddrüse, Bauchspeicheldrüse und Hypophyse gefunden. Nur die Zirbel, Nebenschilddrüsen und Nebennieren waren metastasenfrei. Dem Fall wurde dadurch ein Interesse verliehen, daß bei der eine schneeweiße Haut besitzenden Frau während der letzten 4 Monate ihres 6 Monate dauernden Spitalaufenthaltes allmählich, vor unseren Augen eine Hautmelanose und Bluterbereitschaft entwickelten. Das Nebennierenmark war verhältnismäßig intakt. In der Rinde befanden sich zahlreiche kleine nekrotische Herdchen. Das in der Haut entstandene Pigment war wie bei der *Addisonschen* Krankheit eisenfrei. Die Toxinwirkung der Erreger der tödlichen Bronchopneumonie brachte auch eine progressive Zerstörung der Nebennierenrinde zustande. Mit Recht fragt man nun nach der Ursache und Entstehungsweise der Melanodermie. Aus biologischen in einer anderen Richtung durchgeführten Untersuchungen, insbesondere aus denen von *Beznák* geht hervor, daß die Verbindung der Nebenniere mit dem langbahnigen autonomen Nervensystem zur Fähigkeit der Nebenniere, auf hämatogene Reize anzusprechen, unerläßlich ist. *Beznák*s Versuche haben bewiesen, daß auf hämatogene Reize die Nebenniere nicht einmal mit einer Hypertrophie reagiert, wenn ihre innigen Beziehungen mit dem autonomen System nicht intakt sind. Der Zusammenhang der Melanose mit der Sympathicusschädigung war schon früher bekannt. Nun haben wir unseren Fall aus diesem Gesichtspunkte untersucht und gefunden, daß der Plexus prae-aorticus durch mehrere Metastasen schwer beschädigt bzw. zusammengedrückt worden war.

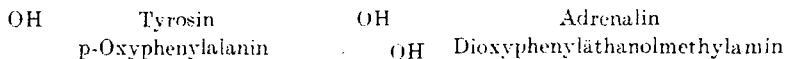
Zusammenfassung.

Auf Grund der Angeführten kann die Entstehung der Melanodermie auf zwei Wegen vorgestellt werden:

1. Als Folge der reinen Toxinwirkung.
2. Infolge mechanischer Gewebsschädigung.
 - a) Aus der Melanose darf auf die primäre Erkrankung der Nebenniere nicht geschlossen werden, da in vielen Fällen die Melanose bei intakter Rinde bzw. Nebenniere vorkommt.
 - b) Die Melanodermie tritt nur in einem geringen Teil der Nebennierenausfälle auf; nur in verzögerten Fällen findet man eine Melanodermie und zwar nur dann, wenn die Verbindung zwischen Nebennieren und autonomem Nervensystem schon stark beeinträchtigt ist.
 - c) Auf Grund unserer gegenwärtigen Kenntnisse bedeutet die Melanose nur soviel, daß in der sonst sehr innigen Verbindung zwischen Nebennieren und autonomem Nervensystem schwere Störungen eingetreten sind. Infolge dieser Störungen ist die Nebenniere nicht mehr in der Lage, auf die seitens der Blutbahn ihr zukommenden Reize in normaler Weise anzusprechen; hierdurch kommt es in der Haut zur Anhäufung der oxydablen Melanogene.
 - d) Es steht fest, daß die *Addison'sche Krankheit* durch den Ausfall der Nebennierenrinde veranlaßt wird. Ebenso fest steht die Tatsache, daß die Hautmelanose keine unbedingte und keinesfalls eine primäre Folge des Rindenausfalls darstellt. Auf Grund unserer gegenwärtigen Kenntnisse ist der Name *Addison'sche Krankheit* als eine absolut richtige, der Name *Bronzekrankheit* eine absolut unrichtige Bezeichnung.

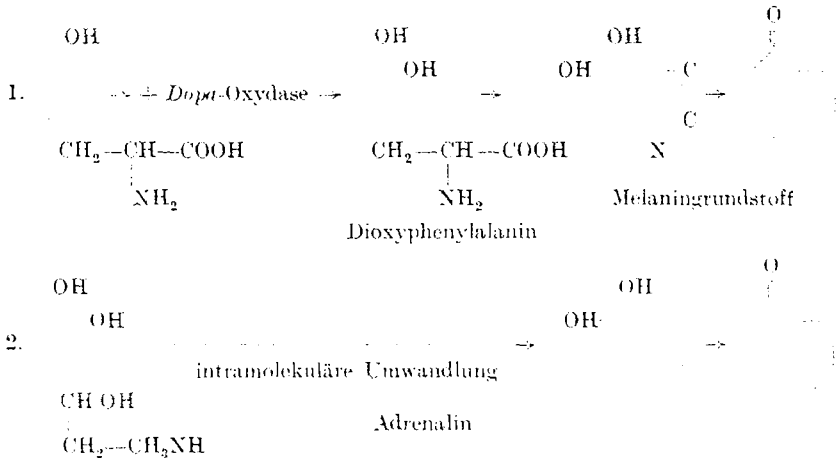
Über die Chemie der Pigmentbildung und ihren Zusammenhang mit dem endokrinen System.

Die aus Eiweißstoffen stammenden Pigmente des tierischen Organismus sind als Pyrokatechinderivate zu betrachten. Durch die Eiweißnahrung gelangt Tyrosin in den Körper; auch das Adrenalin kann als Eiweißderivat aufgefaßt werden.



Aus Tyrosin entsteht durch die Einwirkung der Dopaoxydase 3-4-Dioxyphenylalanin; hieraus entwickelt sich durch enzymatische Vorgänge ein Chinonderivat, während die Seitenkette sich zu einem Pyrrolring schließt. Diese neue Verbindung bildet, vielleicht nicht in dieser

einfachen Form, sondern zum Eiweißmolekül gebunden, den Grundstoff des Melanins. Es kann angenommen werden, daß das Adrenalin, welches eine tyrosinähnliche molekuläre Struktur besitzt, an dieser Reaktionsreihe teilnehmen eventuell das Tyrosin ersetzen kann. Es sei bemerkt, daß das Adrenalin eine mehr labile Verbindung als das Tyrosin ist und im Körper schnell oxydiert wird. Die Reaktion verläuft ungefähr wie folgt:



Da das Adrenalin genügende Hydroxylgruppen enthält, ist hier die Rolle der Dopaoxydase nicht begründet; während das Pigment aus Tyrosin in zwei Etappen entsteht, bedarf es beim Adrenalin bloß einer intramolekulären Umwandlung, weshalb diese Reaktion schneller vonstatten geht, als die andere. Es sei bemerkt, daß die Oxydation des Adrenalins normalerweise über andere Oxydationsphasen erfolgt.

Beziehungen zwischen Pigmentbildung, Cortin und C-Vitamin.

1. Das Pigment entsteht in der Haut aus Tyrosin und Adrenalin. Der Gleichgewichtszustand, die momentane Lage, wird durch das C-Vitamin aufrecht erhalten, da es gegenüber der Dopaoxydase als Reduktor wirkt.

2. Unter der Wirkung des Sonnenlichtes oder einem ähnlichen Einfluß zersetzt sich das C-Vitamin in der Haut, das Gleichgewicht verschiebt sich zugunsten der Dopaoxydase und das Pigment wird in erhöhter Menge erzeugt.

3. Die Pigmentbildung hängt auch vom quantitativen Verhältnis des Tyrosins zum Adrenalin ab.

4. Die C-Avitaminose ist keine Folgeerscheinung der Sympathicusläsion.

5. Die Sympathicusläsion führt zum Thyrosinüberschuß, da der Organismus den Adrenalinmangel auf diese Weise kompensiert.

6. Eine erhöhte Zufuhr von C-Vitamin hemmt die Wirkung der Dopaoxydase.

7. Bei Krebs und anderen kachektischen Zuständen verschiebt sich das Gleichgewicht der Pigmentbildung infolge erhöhter Proteolyse in der Weise, daß infolge der gesteigerten Tyrosinerzeugung das Dopaoxydasesystem mehr Pigment erzeugt. Dieses Plus kann auch durch C-Vitamin nicht kompensiert werden, denn, wie aus dem Gesetz der Massenwirkung folgt, eine große Substratmenge kann die Reaktion nach der anderen Richtung verschieben.

8. Bei Arsenvergiftung ist die Nebennierenrinde schwer geschädigt, zugleich besteht auch eine Arsenmelanose. Die gleichzeitige Wirkung von Arsen und Sonnenlicht ließ sich bei einem unserer Kranken beobachten. Der 17jährige Junge nahm während der Ferien immer Sonnenbäder, ohne je eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber dem Licht aufgewiesen zu haben. Wegen Blutarmut wurde ihm mit 16½ Jahren eine Arsenkur verordnet, die er anweisungsgemäß Monate lang fortsetzte. Um eine bessere Wirksamkeit zu erzielen, nahm er 1 Monat lang das Mehrfache der vorgeschriebenen Dosen. Beim Beginn der Ferien nahm er wieder Sonnenbäder. Nach der ersten Belichtung traten schwere Überempfindlichkeitserscheinungen auf. Zur Auslegung des Falles soll zunächst eine Abnahme der Cortinproduktion infolge der großen Arsen Dosen angenommen werden. Für die Läsion der Nebennierenrinde spricht auch der Umstand, daß beim Kranken, der nie ein Bluter war (bzw. nie an starken Nasenblutungen gelitten hatte), eine starke, schwer stillbare Nasenblutung auftrat. (Auf den Zusammenhang der Bluterbereitschaft mit der Nebenniere habe ich schon an anderer Stelle hingewiesen.)

9. Aus der Arsenmelanose folgt, daß die Dopaoxydase in diesen Fällen eine erhöhte Tätigkeit ausübt. Bei Arsenmelanose handelt es sich nicht um eine Sympathicusläsion, nur um Cortinmangel.

10. Aus obigen dürfte auf einen Antagonismus zwischen Cortin und Dopaoxydase geschlossen werden.

11. Die erhöhte Pigmentbildung geht nach Verabreichung von Cortin und C-Vitamin zurück (Versuche an Fischen). Der Synergismus dieser zwei Stoffe dürfte in der Weise zustande kommen, daß das Chinonderivat vom C-Vitamin reduziert und zugleich die Wirkung der Dopaoxydase, die Chinonbildung, vom Cortin herabgesetzt wird.

12. Bei Krankheiten, denen eine Hyperfunktion der Nebennierenrinde zugrunde liegt, kommt Melanose nicht vor.

13. Bei C-Avitaminose kommt es zur Hyperfunktion der Rinde.

14. Die Hyperpigmentation bei sekundär geheilten Wunden bedeutet die lokale Vermehrung des Hautmelanins. Diese lokale Hyperpigmentation ist die Folge der gesteigerten Tyrosinbildung, die durch den erhöhten Eiweißabbau veranlaßt wird.

Literaturverzeichnis.

- Bauer, J. v.*: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1922**, 391. — *Bloch u. Löffler*: Arch. Med. **1917**. — *Ehrmann, R. u. L. Dinkin*: In *Hirschs* Handbuch der inneren Sekretion, Bd. III/1. Leipzig 1928. — *Heudorfer, K.*: Arch. f. Dermat. **134** (1911). — Münch. med. Wschr. **1921 I**. — *Jürgens*: Berl. klin. Wschr. **1884**, 824; **1885**, 222. — *Königstein*: Münch. med. Wschr. **1909**. — *Kup, v.*: Endokrinol. **6**, 102 (1930). — Beitr. Klin. Tbk. **8**, 533 (1936); **95**, 507 (1940). — Beitr. path. Anat. **97**, 385 (1936); **100**, 137 (1937); **105**, 299 (1941). — Z. menschl. Vererbgslehre **20**, 27 (1936). — Wien. klin. Wschr. **1936 I**. — Frankf. Z. Path. **49**, 331 (1936); **50**, 20, 152 (1936); **51**, 12 (1937); **52**, 427, 473, 480, 590, 598 (1938); **53**, 101, 331, 488 (1939); **54**, 365, 396, 451 (1940). — Münch. med. Wschr. **1937 II**, 1542. — *Meironowsky*: Frankf. Z. Path. **2** (1909). — Münch. med. Wschr. **1912 I**. — Dermat. Z. **24** (1917). *Morawitz, P.*: Klin. Wschr. **1934 I**, 324. — *Neußer*: Die Erkrankungen der Nebennieren. Wien 1897. — *Pende, N. e G. B. Varcaro*: Riforma med. **29**, 1093, 1124 (1913). — *Reiß, M.*: Die Hormonforschung und ihre Methoden. Berlin 1934. — Die Nebenniere. *Oppenheimers* Handbuch der Biochemie der Menschen und Tiere. Erg.-Werk, Bd. 3, S. 967. 1936. — *Sergent, E.*: Bull. Soc. méd. Hop. Paris **1909**, 1105. — *Simpson, S. L.*: Quart. J. Med. **1**, 99 (1932). — *Thadden*: Die Nebennierenrinde. Leipzig: Georg Thieme 1936. — *Tizzoni, G.*: Arch. ital. de Biol. (Pisa) **10**, 372 (1888). — Beitr. path. Anat. **6** (1889).
-