

(Aus dem Schweiz. Forschungsinstitut Davos.)

Die Adenohypophyse bei chronischer Nebenniereninsuffizienz.

Von

W. Berblinger.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 31. März 1942.)

Die humoral-funktionellen Beziehungen zwischen der Adenohypophyse und den Nebennieren können heute insoweit als abgeklärt gelten, als sowohl bei einem erheblichen Parenchymuntergang im menschlichen Hypophysenvorderlappen wie nach der Entfernung dieses Hypophysenteils bei Tieren (Hunde, Ratten) sich eine Atrophie der Nebennierenrinde einstellt (*Smith*). Ziemlich sicher ist diese Atrophie auf das Fehlen des corticotropen Vorderlappenhormons zurückzuführen, gelingt es doch, durch Zufuhr dieses Inkrets eine Hypertrophie der Zona fasciculata an der Nebenniere der infantilen Maus hervorzurufen.

Weniger durchsichtig sind die Rückwirkungen des Nebennierenmangels wie der herabgesetzten Rindenfunktion auf den Hypophysenvorderlappen. Nebennierenlos gemachte Tiere bleiben meist nicht lange genug am Leben, um die Auswirkung des Mangels an Rindenhormon auf die Hypophysenstruktur feststellen zu können. Verhältnismäßig überstehen weiße oder graue zahme Ratten diesen Eingriff noch am besten. Bei den Versuchen, zu denen ich *Lehmann* veranlaßte, blieben bei zweizeitiger Nebennierenentfernung 3 Tiere, die reichlich mit Brot ernährt wurden, 10—12 Wochen am Leben. Die Hypophyse zeigte Ödem der Pars intermedia, Zunahme der Hauptzellen im Vorderlappen bei geringer Verminderung der Acidophilen. Alle Tiere dieser Versuchsreihe zeigten Adynamie, Abmagerung, Merkmale chronischer Nebenniereninsuffizienz. Auch einige Tiere, denen beide Nebennieren zugleich weggenommen worden waren, ertrugen den Mangel dieser endokrinen Organe längere Zeit hindurch (34, 74, 98, 101, 150 Tage). Wir erklärten dies durch die histologisch bestätigte Feststellung von akzessorischem Rindengewebe. Nach den Angaben *Verzár's* kommen die Tiere über die Folgen des Nebennierenmangels hinweg, wenn sie mit Hefe-Vollextrakt, mit dem lebenserhaltenden Bestandteil an Flavinphosphorsäure ernährt werden. Während dieser Ernährung hypertrophieren die akzessorischen Interrenalkörper und übernehmen allmählich die Rindenfunktion. Bei nebennierenlosen Hunden fand *Nicholson* die Hypophyse dann ohne jede Veränderung, wenn diese Tiere reichlich Natriumchlorid zugeführt erhielten.

Die Auswirkung einer chronischen Nebenniereninsuffizienz auf das gewebliche Bild des Hypophysenvorderlappens läßt sich durch den Tier-

versuch feststellen, wenn man planmäßig verfolgt, welche Rindenhormonmenge bei den nebennierenlos gemachten Tieren nach Weglassen einer besonders gewählten Nahrung eben ausreichend ist, um die Tiere trotz gewisser Nebenniereninsuffizienz am Leben zu erhalten, und wenn man das dabei festgestellte Hypophysenbild mit demjenigen bei progressiver, bis zum Tode führender Insuffizienz vergleicht. Durch eine solche Versuchsreihe läßt sich vielleicht auch der funktionelle Wert etwa vorhandenen akzessorischen Rindengewebes abschätzen.

In ähnlicher Weise gingen *Shumacker* und *Firor* vor; sie beobachteten beim Hund den vollständigen Schwund der Vorderlappenbasophilen als Folge der chronischen Nebenniereninsuffizienz. Bei diesem Zustand fanden *Grollmann* und *Firor* eine Abnahme der Basophilenzahl sowohl in der Ratten- wie Katzenhypophyse. Für meine nachfolgenden Ausführungen sehr wichtig ist die Angabe von *Wetzstein*, daß bei weiblichen Mäusen nach experimentell hervorgerufener amyloider Degeneration der Nebennieren die auch an Zahl verminderten Basophilen (β -Zellen) „Degranulierung“ zeigen. Ich werde später genauer auf *Wetzsteins* Befunde zu sprechen kommen. Die Auswirkung zugeführten Rindenhormons auf den Vorderlappen scheint mir vorderhand nicht eindeutig. Versuche, die seinerzeit *Lippross* bei mir machte, ließen von langdauernder Cortinzufuhr (Präparat der Degewop) keinen Einfluß auf die Basophilen erkennen, während *Jores*, *Heiden*, *Kahlau* (zit. nach *Romeis*) als Folgen der Rindenhormongaben Rückgang der Basophilen mit degenerativen Veränderungen an diesen sahen.

Diesen Versuchen ungefähr vergleichbare Zustände wären beim Menschen knotige oder diffuse Hyperplasien der Nebennierenrinde, vielleicht auch vom Rindengewebe histogenetisch ableitbare Hypernephrome. Ich selbst habe bei freilich nicht systematischen Nachprüfungen bestimmte Hypophysenbilder im Zusammenhang mit Nebennierenrindenhyperplasie nicht ausfindig machen können und in einem Fall von Intersex mit suprarenalem Virilismus (*Bosselmann*) zeigte die auch von mir untersuchte Hypophyse keine strukturellen Abweichungen der Basophilen. Ich räume aber gerne ein, daß der Erhaltungszustand des Hirnanhangs nicht immer so gewesen ist, daß er einen Vergleich mit Befunden an lebenswarm fixierten Tierhypophysen gestattet.

Wenn nun auch die experimentelle chronische Nebenniereninsuffizienz zu ähnlichen geweblichen Reaktionen am Vorderlappen führt, wie wir sie bei Morbus Addison beobachten können, so sind sie eben bei dieser Krankheit doch nicht regelmäßig nachzuweisen. Allein durch den abweichenden Bau der Hypophyse des Menschen und der Anthropoiden von dem der übrigen Säugetiere läßt sich diese Feststellung nicht erklären. Viel näher liegt der Gedanke, daß der Grad und die Dauer der Nebenniereninsuffizienz mitbestimmend sind.

Der Mangel des corticotropen Vorderlappenhormons führt über den Weg des Blutes zur Atrophie der Fasciculataepithelien der Nebenniere, und zwar auch nach Durchtrennung des Hypophysenstiels. Weniger klar ist, wie das fehlende Rindenhormon den Basophilenschwund in der Adenohypophyse hervorbringt; dieser kann nicht ohne weiteres aus dem Cortinmangel erklärt werden.

Bei der Bewertung der cellulären Zusammensetzung des Vorderlappens darf nicht übersehen werden, daß das morphologische Bild nur eine bestimmte Funktionsphase wiedergibt, einen gewissen Sekretionszustand. Noch sind die Meinungen darüber geteilt, ob die als basophil und acidophil bezeichneten Eigenschaften der Granula der Vorderlappeneithelien nur die morphologisch faßbare Erscheinung einer verschiedenen Absonderungsleistung derselben Zelle darstellen, oder ob die Basophilen (β -Zellen) und die Acidophilen (α -Zellen) als zwei im ausgereiften Stadium nicht ineinander übergehende Epithelformen anzusehen sind, wie dies *Romeis* und auch ich annehmen¹).

Versuche von *Bretschneider* und *Duyvené de Wit* machen es für die gonadotrope Zone im Hypophysenvorderlappen des Bitterlingweibchens wahrscheinlich, daß sich hier unter dem exogenen Reiz von Sexualhormon die Acidophilen in Basophile umwandeln. Beim Meerschweinchen hat *Burgdorf* einen solchen von *Collin* beschriebenen Übergang unter Eserinwirkung nicht bestätigen können. Wenn *Lippross* aus seinen bereits erwähnten Versuchen neuerdings folgern will, er hätte dadurch wahrscheinlich gemacht, daß dem unterschiedlichen färberischen Verhalten der Epithelien nur der Wert verschiedener Funktionsstadien derselben Zelle zukomme, so beweisen seine Versuche eine solche Annahme nicht.

Beim Menschen sind die α -Zellen und β -Zellen doch bis zu einem gewissen Grade immer wieder an bestimmten Bezirken des Vorderlappens gehäuft zu finden, unabhängig von dem Grad etwaiger kadaveröser Fäulnisveränderungen. Das Vorkommen spärlicher basophiler Plasmaeinschlüsse in Epithelien mit überwiegend distinkter, acidophiler Granulierung beweist nicht den erwähnten Übergang. Die beiden chromophilen Formen sind übrigens nicht allein durch ihre verschieden gefärbten Granula gekennzeichnet, sondern auch durch die strukturellen Eigenschaften des Kerns, durch den *Golgi*-Apparat, die Art der Plasmabegrenzung, abgesehen von Unterschieden in der durchschnittlichen Zellgröße und der schon erwähnten Verteilung über den Vorderlappen. Für den Hirnanhang des Menschen ist jedenfalls unbewiesen, daß die α -Zellen

¹ *Romeis* bezeichnet die Acidophilen als α -Zellen, die Basophilen als β -Zellen, die Hauptzellen — chromophobe — als γ -Zellen. Alle diese Epithelformen gehen aus der undifferenzierten Zelle hervor, aus denen sich noch ein besonderer Typus, die δ -Zelle entwickelt, während die ε -Zellen eine besondere Artung der γ -Zellen darstellen.

und β -Zellen nichts anderes als verschiedene Sekretionsphasen derselben Epithelien sind. Daß den Hauptzellen (γ -Zellen nach *Romeis*) und den von diesem weiter gefundenen δ - und ε -Zellen auch eine sekretorische Leistung zukommen dürfte, lasse ich unerörtert. Immerhin könnte man bei der bestehenden Meinungsverschiedenheit dahingebracht werden, den Versuch aufzugeben, von der morphologischen Seite her die Vorderlappenfunktion aufklären zu wollen. Einer solchen etwa aufkommenden Unsicherheit gegenüber darf aber auf die doch weitgehend gleichen histologischen Befunde bei bestimmten hypophysären Störungen verwiesen werden als formaler Ausdruck erhöhter oder herabgesetzter Vorderlappentätigkeit, die sich auf alle Vorderlappenhormone oder nur auf einzelne derselben erstrecken kann. Auch läßt sich der funktionelle Wert eines Vorderlappens mit bestimmter zelliger Zusammensetzung biologisch, z. B. durch den Implantationsversuch, ermitteln. In einem solchen erwies sich der basophilenarme Vorderlappen als gonadotrop unwirksam. Da wir nun für den Menschen die Bildung der gonadotropen Hormone in den Basophilen annehmen dürfen und mit Wahrscheinlichkeit auch diejenige des corticotropen Hormons, so läßt sich die Unwirksamkeit der eingepflanzten Hypophyse mit ihrem Basophilenschwund bei chronischer Nebenniereninsuffizienz verstehen. Doch liegen auch gegenteilige Beobachtungen vor (*Herlant*).

Bei Kranken mit typischen *Addison*-Symptomen sind Veränderungen an den β -Zellen und deren zahlenmäßige Abnahme durch *Kraus* bekannt geworden. Auffallend waren Kernpyknose, geringe Größe und unscharfe Begrenzung dieser Zellen, wie Schwund der Plasmagranulationen. Später hat der Genannte bei vier ausgesprochenen Fällen von *Addison*scher Krankheit zweimal eine sehr starke, einmal eine deutliche, einmal eine geringfügige Verminderung festgestellt. Die ausgesprochene Abnahme der β -Zellen mit regressiven Zellveränderungen fand sich sowohl bei Morbus Addison mit Zerstörung der Nebennieren durch käsig-fibröse Tuberkulose derselben wie bei primärer degenerativer Rindenatrophie. In einem typischen Addisonfall auf dem Boden von Nebennierentuberkulose fehlten die regressiven Vorgänge an den Basophilen, diese waren aber nur „schwach granuliert“. Auch bei Untergang der Nebennierenrinde ohne die klinischen Zeichen der *Addison*schen Krankheit kann man die erwähnten Vorderlappenveränderungen antreffen, doch ungleich seltener.

Bei dieser Sachlage ist es angezeigt, die Befunde verschiedener Beobachter zusammenzustellen. Berichten *Guizetti* und *Regnani* von einem vollständigen Basophilenschwund bei Aplasie einer Nebenniere und Atrophie der anderen, fand *Hewer* die Basophilen bei *Addison*scher Krankheit nur spärlich, so konnte ich früher in 5 Fällen ähnliche Befunde erheben, bei doppelseitiger Nebennierenrindenhypoplasie war dagegen kein Basophilenmangel zu verzeichnen. Daß er auch bei dieser anatomischen

Grundlage chronischer Nebenniereninsuffizienz vorhanden sein kann, geht aus den sorgfältigen Untersuchungen von *Crooke* und *Russel* hervor. Diese haben bei 12 Fällen von *Addisonscher* Krankheit mit durchweg niedrigen systolischen Blutdruckwerten neben einer geringen Abnahme der Acidophilen regelmäßig die Verminderung der Basophilen feststellen können, und zwar auch dann, wenn der Morbus Addison durch Nebennierenatrophie hervorgerufen war, das gleiche gilt für die regressiven Plasmaveränderungen an den β -Zellen.

Bei Nebennierenschrumpfung (Gewicht beider Organe 2,12 g bei einer 40jährigen Frau, Blutdruck 75/40) bemerkte *Ples* nur eine geringe Zahl von α - wie β -Zellen, bei Atrophie der Rinde (Gewicht beider Nebennieren mit erhaltener Marksubstanz 5,5 g, 35jähriger Mann, Blutdruck 80/60) fiel *Ludwig* die Verminderung der Basophilen auf, welche teils Schwellung, teils Entgranulierung, Kernpyknose und Kernverlust zeigten.

Wodurch die Rindenfunktion beeinträchtigt worden ist, scheint nach den angeführten Mitteilungen nicht bestimmend zu sein für die quantitative Veränderung der β -Zellen. *Crooke* und *Russel* sehen in dem abgeänderten Zellbild des Vorderlappens eine Reaktion auf den Ausfall der Rindentätigkeit und erklären diese als die bemerkenswerteste an allen endokrinen Organen beim Morbus Addison, sie vermuten auch, daß mit dem Basophilenschwund die Blutdrucksenkung zusammenhängt.

Der Einfluß der Hypophyse auf die Blutdruckregulation ist sicher, ich verweise hierzu auf *Schellongs* Arbeiten, auf die Hypotonie bei stark herabgesetzter Vorderlappenfunktion mit den Symptomen der *Simmondschen* Krankheit und auf die häufige, zum Teil erhebliche Vermehrung der Vorderlappenbasophilen bei Hypertonie (*Berblinger*).

Da sich bei schwerer Vorderlappeninsuffizienz eine Atrophie der Nebennierenrinde ausbildet, da im Vorderlappen das die Funktion der Rindenzellen stimulierende corticotrope Hormon nachgewiesen ist, so liegt der Gedanke nahe, daß es auch Formen von *Addisonscher* Krankheit gibt, die auf einem Mangel an diesem corticotropen Hormon beruhen, welche danach als primär hypophysäre aufzufassen wären.

Als Stütze für eine solche Ansicht können die Feststellungen von *Nicholson* herangezogen werden, der bei 4 Fällen von *Addisonscher* Krankheit durch schwere Nebennierentuberkulose keine Hypophysenveränderungen fand, dagegen Basophilenabnahme und pathologische Basophilenformen bei 3 Fällen von Atrophie der Nebennierenrinde zusammen mit Addisontypen. Eine solche Unterscheidung hat etwas Bestechendes für sich und erscheint zunächst insofern berechtigt, als das *Cushing-Syndrom* sowohl bei primärem Interrenalismus vorkommt wie bei sekundärem durch ein basophiles Adenom des Vorderlappens. Ich habe mehrfach den Standpunkt vertreten, daß man die pathogenetische Bedeutung dieses Adenoms bei der *Cushingschen* Krank-

heit nicht deshalb ablehnen darf, weil das Syndrom auch ohne veränderte Hypophyse beobachtet wird bei Überfunktion der Nebennierenrinde.

Wenn es zutreffend wäre, daß der Basophilenschwund im Vorderlappen nur bei Atrophie der Nebennieren sich einstellt, nicht aber bei Zerstörung dieser Organe durch entzündliche Prozesse, so bestünde immer auch die Möglichkeit, daß Hypophysenveränderung und die Rindenatrophie nebeneinander geschaltete, durch eine gemeinsame Ursache erzeugte degenerative Erscheinungen wären. Freilich sind die Veränderungen nicht gleichgeartete wie etwa bei der multiplen Blutdrüsen-sklerose.

Wenn wir die Nebennieren eines Tieres entfernen, ein- oder zweizeitig, und wenn es auch gelingt, durch Zuführen von Natriumchlorid, von Cortin die Tiere am Leben zu erhalten, so lassen sich derart geschaffene Zustände doch schwer vergleichen mit der ganz allmählich sich ausbildenden chronischen Nebenniereninsuffizienz, zumal diese lange ohne ausgesprochene Symptome bleiben kann.

Vor vielen Jahren sezierte ich einen an Typhus verstorbenen Mann, der bis kurz vor dieser Erkrankung schwere Muskulararbeit zu leisten imstande gewesen war, trotzdem die Sektion eine ausgedehnte, alte, käsige-fibröse Tuberkulose beider Nebennieren aufdeckte. Erst in der dritten Krankheitswoche des Typhus hatte sich unter starker Pigmentation der Haut hochgradige Adynamie ausgebildet. Damals bezog ich diese Symptome auf die Typhusinfektion, heute sehe ich den Fall anders an, nämlich als akute Insuffizienz der erhaltenen Rindenreste durch den Infekt bei bereits vorhandener latent gebliebener unterwertiger Leistung der Nebennieren.

Ob es wirklich der Cortinmangel ist, welcher sich auf den basophilen Zellanteil auswirkt oder ob diesen nur die Stoffwechselstörungen, besonders die im Elektrolythaushalt bei der *Addison'schen* Krankheit schädigen, darum geht die Frage. Alle Möglichkeiten einer Beeinflussung sind damit noch nicht erschöpft. Je mehr man die Dinge überdenkt, um so eher wird man sich vor zu einfachen Erklärungsversuchen hüten.

Wenn ich mir als Pathologe ein Urteil erlauben darf, so ist die ausgesprochene *Addison'sche* Krankheit klinisch kaum zu verkennen, dasselbe gilt jedoch nicht für ihren Anfangszustand. Ich habe deshalb immer nach Fällen gesucht, bei denen beurteilt nach dem autoptischen Befund bereits ein Untergang von Rindengewebe vorlag, bei welchen eine schwere Organinsuffizienz nicht zu erwarten war nach dem klinischen Bilde, und dabei galt es, die celluläre Zusammensetzung des Vorderlappen festzustellen.

Wir wissen, daß sich die Nebennierentuberkulose sehr langsam entwickelt, daß ihr Beginn weit vor die Zeit fällt, wo sich die Merkmale des Morbus Addison zeigen. Unterdessen können sich Hypertrophien an erhaltenen Rindenanteilen oder der akzessorischen Interrenalkörper

ausbilden, welche genügen die chronische Nebennierenschwäche nicht hervortreten zu lassen. Trifft auf einen solchen Zustand eine Intoxikation oder ein Infekt, dann werden die Rindenreste akut geschädigt und versagen in ihrer Funktion. Anders wenn eine diffuse Schädigung der ganzen Rindengebiete diese ziemlich gleichmäßig und gleichzeitig ausschaltet; wie wirkt sich dann die Rindeninsuffizienz auf die Hypophyse aus?

Für die Auswertung solcher autoptischer Befunde fehlt es aber häufig auch wieder an ausreichenden klinischen Feststellungen. Oft sind die so wichtigen Veränderungen im Kohlehydratstoffwechsel, im Mineral- und Wasserstoffwechsel, sind Grundumsatz und Blutbeschaffenheit nicht genügend untersucht worden. Dem Pathologen stehen für seine Beurteilung der anatomischen Befunde dann nur Angaben über die leicht feststellbaren, in ihrem Wert weniger bedeutsamen Symptome zur Verfügung, welche den Arzt zur Diagnose der *Addison'schen* Krankheit bestimmten. Geringere Grade der chronischen Nebenniereninsuffizienz, die sich in Magersucht äußern, können unter Umständen aus der günstigen Wirkung einer Cortinbehandlung erkannt werden.

Eine Einschränkung der Rindenfunktion ist auch durch eine Amyloidose der Nebennieren möglich, ausgesprochener Morbus Addison bei generalisierter Amyloidose ist selten.

In einem Zeitraum, der 30 Jahre des medizinischen Schrifttums umfaßt, konnte *Guttman* nur 7 Fälle von *Addison'scher* Krankheit bedingt durch Nebennierenamyloidose ausfindig machen, 5 davon liegen vor der Zeit, da man die Hypophysenveränderungen bei chronischer Nebenniereninsuffizienz kannte. Sehr eingehend befaßt sich eine Arbeit von *Bronfin* und *Guttman* mit der Nebennierenamyloidose als anatomische Grundlage des Morbus Addison. Bei 100 Autopsien von Tuberkulösen wurde 18mal eine generalisierte Amyloidose festgestellt, mit Ausnahme von 4 Fällen war jedesmal auch die Nebenniere mitbeteiligt. Bei der Amyloidose der Nebennieren fehlten 4mal jegliche Zeichen der *Addison'schen* Krankheit, 5mal war deren Vorhandensein fraglich, 5mal sicher.

Hier waren die kennzeichnenden Symptome: gastrointestinale Störungen, „Asthenie“, Hautpigmentationen und meist niedrige systolische Blutdruckwerte, nämlich 70, 80, 90, 100 mm Hg; bei einer 30jährigen Frau dagegen bestand ein systolischer Druck von 120 mm Hg. Die Hypotonie wird unter den Frühzeichen der chronischen Nebenniereninsuffizienz angeführt, bisweilen sind jedoch alle Symptome der *Addison'schen* Krankheit vorhanden mit Ausnahme der Blutdrucksenkung, und zwar in autoptisch bestätigten Fällen.

Es muß planmäßig nachgeprüft werden, ob hier die Basophilenveränderungen fehlen. Da bei verschiedenen Schrumpfnierenformen mit Blutdrucksteigerung die Vorderlappenbasophilen recht häufig vermehrt sind, so braucht bei Nebenniereninsuffizienz durch Nebennierenamyloidose

die Basophilenabnahme nicht in Erscheinung zu treten, wenn gleichzeitig Amyloidschrumpfnieren vorliegen.

Erwähnen will ich in diesem Zusammenhang eine Mitteilung *Perémys*, der bei sekundärer Schrumpfniere mit Urämie und bei polycystischer Entartung beider Nieren einen sehr niedrigen Blutdruck beobachtete. Die Hypophyse der 30jährigen Frau, deren Nebennieren 8 g schwer waren, zeigte einen fast völligen Schwund der Basophilen. Auch dieser Befund deutet auf einen wahrscheinlichen Zusammenhang zwischen Basophilentätigkeit und Blutdruckregulation hin.

Willer lehnt die renale Entstehung der Hypertonie überhaupt ab, da er trotz Verkleinerung der Sekretionsfläche, trotz stark eingengter Strombahn, trotz starkem Nierenparenchymuntergang, trotz Durchblutungsstörungen der Nieren, trotz Niereninsuffizienz mit Erhöhung des Reststickstoffes weder Hochdruck noch Herzhypertrophie feststellen konnte. Da *Willer* aber gerade Amyloidnephrosen und Amyloidschrumpfnieren als Ausgangspunkt seiner Untersuchungen gewählt und daraus diesen Schluß gezogen hat, so muß man sich fragen, ob nicht dabei eine gleichzeitige Nebennierenamyloidose Nebenniereninsuffizienz bewirkt haben kann. Unter solchen Umständen wäre es denkbar, daß der Hochdruck durch eine Hypotonie suprarenal-hypophysärer Natur verdeckt wird. Ich will damit nicht sagen, daß für die 4 Fälle *Willers* von hochgradigen Amyloidschrumpfnieren ohne Blutdrucksteigerung meine Deutung zutreffend sein muß, es wird der „auffallend niedrige“ Blutdruck (90/60) im 4. Falle besonders betont. Über die Mitbeteiligung der Nebennieren an der generalisierten Amyloidose werden keine Angaben gemacht.

Sicher kann es durch ausgedehnte Nebennierenamyloidose zum Morbus Addison kommen. Im allgemeinen ist diese nicht stark ausgebildet und wesentlich auf die Umgebung der Capillaren der Zona fasciculata beschränkt (*Dietrich* und *Siegmund*). Unter 14 Todesfällen (auf 2550 Sektionen gleich 0,549%) an Morbus Addisonii war nur einer durch Nebennierenamyloidose hervorgebracht, es fehlte die bekannte Hautpigmentation, die Adynamie stand im Vordergrund (*Philpott*). Diese Adynamie hat *Bauer* schon als Symptom der Rindeninsuffizienz erklärt in einer Beobachtung von weitgehender Atrophie der Rindenepithelien durch Amyloidose. Ausgesprochen vorhanden war die Addison'sche Krankheit bei Nebennierenamyloidose in den mitgeteilten Fällen von *Bittorf*, *Schultz*, *Mc.Cutcheon*, *Hunter* und *Rush*, *Bernhardt*, nur angedeutet bei den Beobachtungen von *Riesmann*, *Philpott*, *Schlesinger*, *Bauer*. Es fehlte z. B. die Braunfärbung der Haut. Zum Teil finden sich diese Arbeiten bei *Bernhardt* erwähnt. Er stellte bei einem 60jährigen Mann einen Blutdruck von 105/70 mm Hg fest (R.N. 64 mg-%, Albumen 4—8‰). Der Kranke litt unter Brechreiz, hatte eine schwere Adynamie, die Haut war tiefbraun gefärbt. Bei der Sektion wurden gefunden: starke Amyloidose der Leber, Amyloidschrumpfnieren, geringer Grad

von Nebennierenamyloidose, *keine* Hypophysenveränderung. Wegen der Hauptpigmentation, der Adynamie und der Hypotension hält *Bernhardt* an der Diagnose Morbus Addisonii fest. Wieso die nicht erhebliche amyloide Entartung der Nebennieren zu Nebenniereninsuffizienz führen konnte, bleibt fraglich.

Ich komme nun zu den *eigenen* Beobachtungen von mehr oder weniger ausgesprochenen Formen der *Addisonschen* Krankheit, die teils auf dem Boden von Amyloidose, Tuberkulose und toxischer Atrophie der Nebenniere entstanden sind.

Bei diesen Untersuchungen waren mir besonders wichtig die Befunde an der Hypophyse, aus denen eine Stellungnahme möglich wurde zu der von *Nicholson* versuchten Trennung in einen primär nebennierenbedingten und in einen primär hypophyseogenen Morbus Addisonii. Bei der Bewertung der histologischen Befunde am Hirnanhang beschränke ich mich nicht auf den Nachweis der bekannten Epithelformen wie die Acidophilen (α -Zellen), Basophilen (β -Zellen) und Hauptzellen (γ -Zellen), sondern ich berücksichtige dabei auch die Epithelien, welche *Romeis* als δ - und ϵ -Zellen beschrieben hat. Zum Teil lassen sich diese Elemente auch mit der von *Berblinger-Burgdorf* angegebenen Färbemethode erkennen, ich habe aber selbstverständlich an hinreichend dünnen Schnitten auch die von *Romeis* (1940) mitgeteilte Färbung angewendet. Wenn sich trotzdem nicht immer die Zellen damit gut darstellen ließen, so liegt dies an dem zum Teil ungenügenden Erhaltungszustand der Hypophysen. Zum Teil war die Sektion nicht frühzeitig möglich.

Die *Romeis'sche* Darstellung von den Hypophysenzellen wird vermutlich noch nicht allgemein bekannt geworden sein, ich schicke daher meinen Befunden eine kurze Schilderung wenigstens von den δ - und ϵ -Zellen voraus; Form, Kern und Plasmaeigenschaften der α - und β -Zellen dürfen als bekannt vorausgesetzt werden.

Die γ -Zellen sind nicht identisch mit den undifferenzierten Epithelien des Vorderlappens. Aus diesen gehen die α - wie β -Zellen hervor, deren Granula aber durchaus verschieden sind von denjenigen, die als isolierte unregelmäßig geformte Körner in γ -Zellen vorkommen. Oft sind die γ -Zellen sehr groß und scharf begrenzt.

Die δ -Zellen haben auch scharfe Zellgrenzen, ihr Plasma ist vakuolisiert, die Granula sind meist viel spärlicher vorhanden als in den α - und β -Zellen, durchschnittlich auch feiner.

In jeder Hypophyse (Vorderlappen) finden sich δ -Zellen, aus nicht ersichtlichen Gründen manchmal nur spärlich, bisweilen „verhältnismäßig reichlich“. Die δ -Zellen sind nach *Romeis* ein selbständiger, von der β -Zelle abzutrennender Zellstamm. Orangerote oder ockergelb gefärbte Granula kennzeichnen die ϵ -Zelle, dazu kommen runde oder polygonale Gestalt und heller runder Kern mit 1—2 acidophilen Nucleolen. Die Granula der ϵ -Zellen sind viel spärlicher als die der α -Zellen und oft „gröber und eigenartig kantig“. Auch die ϵ -Zellen sind immer im Vorderlappen anzutreffen, sie haben genetisch nichts mit den α -Zellen zu tun, sie gehen vielmehr aus den γ -Zellen hervor und treten auch in deren Nachbarschaft in Gruppen auf.

Waren bisher nur zwei Epithelformen mit den morphologischen Kennzeichen sekretorischer Leistung bekannt, nämlich die α - und β -Zellen,

so hat *Romeis* durch den Nachweis von Granula in den γ -Zellen auch deren inkretorische Funktion begründet, außerdem aber noch von den α - und β -Zellen abzutrennende Zellstämme nachgewiesen, die δ -Zellen und die aus γ -Zellen hervorgehenden ε -Zellen. Auch diese enthalten im Cytoplasma Granula, irgend eine Rolle bei der Hormonbildung im Vorderlappen dürften sie haben.

Die weitere Hypophysenforschung, sofern sie die morphologischen Grundlagen nicht einfach beiseite schiebt, hat alle die genannten Zellformen zu berücksichtigen. Auf die Schwangerschaftszellen, die η -Zellen, ist im Rahmen dieser Arbeit nicht einzugehen, daß auch hier Epithelien mit sekretorischer Leistung vorliegen ist anzunehmen (*Berblinger*). Nach dieser Klarlegung der physiologischen cytologischen Verhältnisse gehe ich zu meinen Befunden vom Hypophysenbild bei chronischer Nebenniereninsuffizienz über.

1. 26jähriger Mann, 1934 unklare Rückenschmerzen. 1936 Spondylitis, rechtsseitiger Senkungsabsceß, kein Lungenbefund. November 1937 Einpflanzung eines Tibiaspans nach *Albee-Henle*. Urin Albumin negativ. Besserung der Beschwerden. Mai 1939 erneute Aufnahme in Lungenheilstätte. Blutdruck 130/80 mm Hg. Puls inäqual, irregulär. Urin 5^{0/100} Albumen, Leukocyten, hyaline Zylinder. Oktober 1939 Blutdruck 115/60, Hämoglobin 53%. Rote 3900000, weiße 21000. November 1939 Knöchelödem, Leberschwellung. Verdacht auf allgemeine Amyloidose. Auffällige Pigmentation der Haut. Blutdruck 100/88. Tod im Alter von 31 Jahren 2. 1. 40. Sektion 18 Stunden nach dem Tode.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Beginnende Amyloid-Schrumpfnieren. Geringe linksseitige Herzhypertrophie (Wanddicke des linken Ventrikels 1,8 cm). Hochgradige allgemeine Amyloidose, Lebergewicht 4400 g. Nebennierengewicht 28 g. Intensive Pigmentation der Haut, nicht der Schleimhaut des Mundes. Kachexie. Hirnödem. Tuberkulöse käsige Osteomyelitis des 3., 4. und 5. Lendenwirbelkörpers. Beidseitiger Senkungsabsceß. Produktive trockene Peritonitis.

Mikroskopische Untersuchung. Milz. Lymphfollikel nicht kreisrund, Schwund des lymphatischen Gewebes. Sinus weit, mäßig mit Blut gefüllt, wenig Erythrocyten in der offenen Blutbahn. Hochgradige Amyloidablagerung im Milzretikulum. Jodreaktion positiv, metachromatische Reaktion ebenfalls, keine Jod-Schwefelsäurereaktion. Kongorotfärbung positiv in der Intima der Venen, in der Media der Arterien und in der Capillarwand.

Leber. Überaus starke Amyloidablagerung in der Wand der Pfortadercapillaren, weitgehende Atrophie der Leberzellen, die zahlreiche Fetttropfen enthalten. Lymphocytäre Infiltrate im interlobären Bindegewebe. Nur noch wenig unverändertes Lebergewebe erhalten.

Nieren. In allen Glomerulussehlingen Amyloidablagerung, Sehlingen schwach mit Blut gefüllt, oft diffuse Amyloidose der Glomeruli mit starker Beteiligung der Vasa afferentia. Keine vermehrten Leukocyten, Glomerulusepithel nicht gewuchert. Abgestoßene verfettete Epithelien und hyaline Zylinder in den Kanälchen der Pars contorta. Untergang von Nierengewebe vorhanden, Amyloidartartung an Venen und Arterien, keine Elastose an den letzteren. Entzündliche Infiltrate im Bereich der geschrumpften Rindenbezirke.

Nebennieren. Im Bereich der Zona fasciculata ist die Amyloidablagerung am stärksten. Das Amyloid gibt die Jod- und Gentianaviolett- wie die Kongoreaktion. Die Epithelien sind in großem Umfang atrophisch, enthalten zum Teil Cholesterin

und Cholesterin-Glycerinestergemische. Die Kerne der Fasciculataepithelien teilweise gut erhalten, teilweise pyknotisch, teilweise im Zerfall. Die Glomerulosa schwach ausgebildet, ihre Zellen besser erhalten, ebenso diejenigen der Reticularis, die etwas pigmentiert sind.

In den größeren Markvenen Amyloidablagerung, chromaffine Zellen und die übrigen Markelemente nicht verändert. An der linken Nebenniere ist die amyloide Entartung im ganzen etwas schwächer als an der rechten.

Die *Hypophyse* wurde sagittal in Stufenschnitten untersucht. Stiel unverändert, kein Pigment, keine nennenswerte Zelleinwanderung im Hinterlappen.

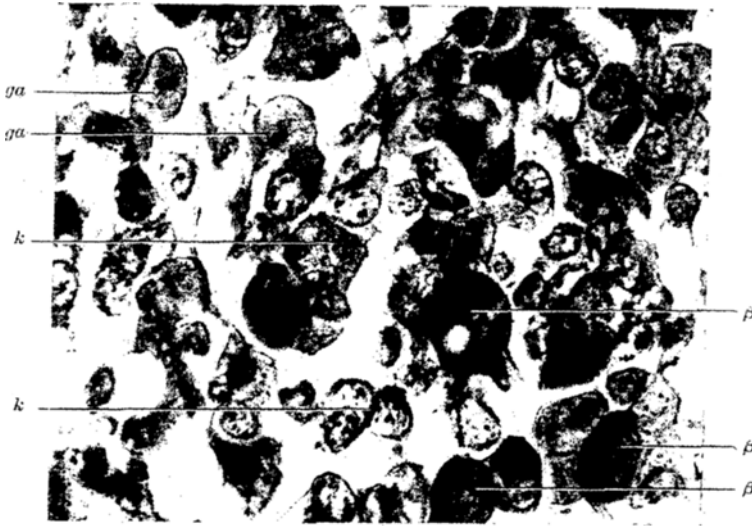


Abb. 1. Bezirk aus den Vorderlappen. Gruppe von Basophilen (β -Zellen), zum Teil typisch granuliert (g), zum Teil Verklumpung (k) und Auflösung der Granula (ga). Färbung nach Berblinger-Burgdorf. Immersion 1/12 Ocul. 4 Leitz. Leichtere-Form von Morbus Addison durch schwere Nebennierenamyloidose. S. 1/40, Fall I.

Cysten in der Grenzzone. Die Cystenauskleidung besteht aus basophilen Intermediarzellen und aus chromophoben Epithelien. In der Pars tuberalis mehr kleine dunkelkernige als große hellkernige Zellen, im Bereich der Pars tuberalis eine Gruppe von β -Zellen.

Vorderlappen. Ganz geringe Amyloidablagerung in den Capillaren (Kongorot), ohne Parenchymatrophie. Die α -Zellen deutlich granuliert, distinkte Körner in größeren α -Zellen. β -Zellen in Gruppen vorhanden, zum Teil distinkte Granula erkennbar. Meist keine deutlichen Körner in den β -Zellen, Verklumpung derselben und Homogenisierung des Cytoplasmas. Unscharfe Zellgrenzen. Viele Alveolen bestehen lediglich aus γ -Zellen; plasmareiche spärlich gegenüber plasmarmen. Außerdem Zellen mit hellblauem, unregelmäßig granuliertem Plasma (Berblinger-Burgdorf-Färbung), wohl δ -Zellen.

Haut. Reichliche Melaninablagerung in den Epithelien des Stratum germinativum.

Schilddrüse. Follikelepithel niedrig, viel Kolloid in den Follikeln, sehr erhebliche Amyloidabscheidung im interfollikulären Bindegewebe.

Zusammenfassung. Klinisch bestanden gewisse Symptome der chronischen Nebenniereninsuffizienz, nämlich starke Adynamie, zunehmende Blutdrucksenkung und Hautpigmentation. Erklärbar ist die *Addison*-sche Krankheit aus der starken Atrophie der Fasciculatazellen bei diffuser ausgedehnter Nebennierenamyloidose. Die Hypophysenreaktion besteht in einer zahlenmäßigen Abnahme der β -Zellen, welche Verlust ihrer Granula aufweisen. Dieser Befund entspricht den bisherigen Feststellungen bei Morbus Addison, der als mittelschwerer Grad anzusehen ist.



Abb. 2. Gruppe von Basophilen (β -Zellen) aus dem Vorderlappen. Verschiedene Zustände des Granulaschwundes (gs). Färbung nach Berblinger-Burgdorf. Immersion 1/12 Ocul. 6 Leitz. Leichtere Form von Morbus Addison durch schwere Nebennierenamyloidose. S. 1/40, Fall I.

2. 30-jähriger Mann, 1930 linksseitige Pleuritis, 1936 Pleuritis rechts. 1938 Lungentuberkulose festgestellt. 1939 Aufnahme in Heilstätte. Urin 3 $\frac{9}{100}$ Albumen, Erythrocyten, Leukocyten, Tuberkelbacillen. Eigenartig starke Pigmentation der Haut an nicht besonnten Stellen. Hämoglobin 76. Rote 4200000, Leukocyten 12200. R.R. 80/55 mm Hg, 90/55 mm Hg. Klinische Diagnose: Schwere Lungen- und Nierentuberkulose. Kreislaufinsuffizienz. Hypotonie. Addison? Sektion 16 Stunden nach dem Ableben.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Kavernöse Tuberkulose in beiden Lungenobergeschossen. Produktive Tuberkulose im rechten Mittellappen. Totale Obliteration des Pleuraraumes beiderseits. Käsig-exsudative Tuberkulose mit Verkalkung in den hilären, paratrachealen und retroperitonealen Lymphknoten. Ulceröse Larynxtuberkulose. Verkalkter Käseherd im Epikard. Herzgewicht 290 g. Käsig tuberkulöse Perichondritis an dem 7. linken Rippenknorpel. Ulceröse Tuberkulose im Coecum. Beidseitige käsig Nierentuberkulose. Rechtsseitige verkäsende Spermatozystitis, käsig Prostatitis. Allgemeine Amyloidose, besonders an Milz und Nebennieren, Gewicht dieser zusammen 29 g. Melaninpigmentation der gesamten Körperhaut.

Mikroskopische Untersuchung. Milz. Follikel- und Pulpaamyloid, starker Schwund der Lymphknötchen. Amyloidablagerung in der Wand der Follikelarterien, im Follikelgerüst und im Pulparetikulum. Deutliche Jod- und metachromatische Reaktion. In einer kirschgroßen Nebennilz dasselbe Bild.

Leber. Geringe Amyloidablagerung in der Wand von Lebervenen und im Bereich der Gitterfasern, keine nennenswerte Atrophie der Leberzellen.

Nieren. Weitgehende Amyloidablagerung in den Glomerulusschlingen, Schwellung der Epithelien der Pars contorta mit basaler Fetteinlagerung. Herdförmiger Untergang von Nierengewebe. Hyaline Zylinder und zerfallene Epithelien in den Kanälchen, daneben käsige Tuberkulose im Mark und im Bereich der Papillen. Keine Elasticahypertrophie. Amyloidose an den Arteriolen, Arterien und Venen.

Nebennieren. Starke Amyloidabscheidung um die Capillaren der Zona fasciculata und auch in der Zona reticularis. Zona glomerulosa schwach ausgebildet. Atrophie der Rindenzellen, Kerne teils gut erhalten, teils pyknotisch. Mark amyloidfrei. An der linken Nebenniere ist die Amyloidose etwas geringer als an der rechten.

Hypophyse, horizontal in Stufenschnitte zerlegt: Mit der Kongorotfärbung ist nur wenig Amyloid in einzelnen Vorderlappencapillaren festzustellen. Hinterlappen, Grenzzone ohne besonderen Befund. α -Zellen im Vorderlappen deutlich granuliert, β -Zellen in reichlicher Zahl vorhanden, darunter typische Formen, groß, scharf begrenzt mit größeren Körnern, *Verklumpung der Granula und Vakuolisierung des Cytoplasmas an vielen Zellen.* Reichlich γ -Zellen, in diesen spärliche blau gefärbte Körner, auch reichlich ϵ -Zellen mit kantigen gelbbraunen Granula.

Zusammenfassung. Eine Verschiebung in der cellulären Zusammensetzung des Vorderlappens ist nicht vorhanden, der Erhaltungszustand der Zellen ist ordentlich; bemerkenswert sind aber der Zerfall der Granula in den β -Zellen und die größere Zahl von δ -Zellen, während die Hauptzellen (γ -Zellen) meist nur spärliches Plasma aufweisen. Nach dem Grad der Nebennieren-Amyloidose wäre die Annahme einer chronischen Nebenniereninsuffizienz berechtigt, auf die einige Symptome, wie die Hautpigmentvermehrung und die Hypotonie, hinweisen.

Als von dem gewöhnlichen Befund abweichend kann lediglich das *gehäufte Vorkommen hyper- und hypochromatischer Basophilen* gelten, in Alveolen, die ausschließlich aus β -Zellen bestehen.

In einem weiteren Fall von generalisierter Amyloidose bei chronischer Nephritis mit Übergang in entzündliche Schrumpfnieren waren die Vorderlappenbasophilen vermehrt, ohne Granulaveränderungen. Die Nebennierenamyloidose war gering, Zeichen der chronischen Nebenniereninsuffizienz fehlten.

Ich komme jetzt zu den Fällen von Morbus Addison durch doppel-seitige käsig-fibröse Nebennierentuberkulose. Bei den zunächst angeführten Fällen war die *Romeis-Färbung* nicht angewendet worden.

3. 26jähriger Mann. Klinische Diagnose: Magengeschwür mit Blutung. Addison?

Pathologisch-anatomische Diagnose. Alter verkalkter tuberkulöser Herd im linken Lungenunterlappen. Käsig-fibröse Tuberkulose beider Nebennieren mit geringen Rindenresten. Intensive Melaninpigmentation der Haut.

Mikroskopisch. *Hypophyse* (0,76 g), Hinterlappen unverändert, große kolloidhaltige Cyste in der Grenzzone. Im Vorderlappen α -Zellen reichlich, ebenso γ -Zellen, β -Zellen sehr spärlich, keine distinkten Granula, Cytoplasma meist homogen.

4. 45jährige Frau. Klinisch Morbus Addison.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Ausgedehnte beidseitige Nebennierentuberkulose. Starke Hautpigmentation.

Mikroskopischer Befund an der Hypophyse. Invasion basophiler Intermedialzellen aus der Cystengrenzzone in den Hinterlappen, im Vorderlappen typische α -Zellen reichlich, viele γ -Zellen, Zahl der β -Zellen am geringsten, wenig typisch gestaltete β -Zellen, mehrkernige β -Zellen und solche mit granulafreiem, homogenem Cytoplasma.

5. 39jähriger Mann (Adynamie). Morbus Addison, Herzmuskelschwäche, Magenblutung. Blutdruck: 75/50.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Käsig-produktive Tuberkulose beider Nebennieren mit völligem Verlust der Nebennierenrindenstruktur. Starke Pigmentation der Haut und Mundschleimhaut.

Hypophyse mikroskopisch. Mittelstarker Schwund der Basophilen mit degenerativen Veränderungen an diesen.

In diesen 3 Fällen, in denen klinisch die *Addison'sche Krankheit* ausgesprochen war, zeigen die β -Zellen im Vorderlappen übereinstimmend eine gewisse zahlenmäßige Abnahme und regressive Veränderungen an den Granula.

Hier schließe ich einen Befund an von zunehmender Blutdrucksenkung bei Nebennierentuberkulose.

6. 38jährige Frau. Status nach Thorakoplastik links 1931. Spondylitis tuberculosa. *Albée-Henle*-Spineinpflanzung. Blasen-tuberkulose. Nephrektomie rechts 1940. Otitis media tuberculosa rechts. Gehirntuberkel. Nebennierentuberkulose. Keine Pigmentation der Haut. Blutdruck RR. 100/80, 95/75, 90/65, 88/65 mm Hg. Exitus 23. 3. 41. Sektion 14 Stunden nach dem Tode.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Tuberkulose der linken Niere mit Ausscheidungsherden, tuberkulöse Cystitis. Produktive Tuberkulose des Bauchfells. Käsig-exsudative, beidseitige Endosalpingitis.

Solitärtuberkel im Pons, Oberwurm des Kleinhirns, in der Rinde beider Gehirnhälften. Kavernös-cirrhotische Lungentuberkulose mit hämatogenen Streuherden. Käsig-fibröse Tuberkulose beider Nebennieren. Keine auffällige Melaninablagerung in der Epidermis. Herz auffallend klein.

Mikroskopische Untersuchung. Spärliche Rindenreste in beiden Nebennieren erhalten bei ausgebreiteter fibrös-käsiger Tuberkulose dieser Organe, rechte 12,5 g, linke 18,4 g schwer.

Hypophyse. (Horizontal)-Hinterlappen ohne Zelleinwanderung, pigmentfrei. Grenzzone nicht verändert. Im Vorderlappen am zahlreichsten α -Zellen. γ -Zellen mit spärlichen blauen Granula, relativ viele δ -Zellen.

β -Zellen in typischer Form, mitunter zweikernig. Zahl der β -Zellen nicht deutlich vermindert, viele *hypochromatische* Formen, auch solche mit fast homogenem Plasma.

In diesem Fall ist der Hypophysenbefund nicht eindeutig. Ob in dem Auftreten der vielen hypochromatischen Formen von β -Zellen Anfänge der Auswirkung einer Nebenniereninsuffizienz zu erblicken sind, lasse ich offen. Eine solche bestand ja auch klinisch höchstens insofern, als in den letzten drei Lebensmonaten der Blutdruck beträchtlich abgesunken war.

Die beiden folgenden Fälle gehören dagegen klinisch und anatomisch zum ausgesprochenen Morbus Addison. Sie unterscheiden sich von den bisher geschilderten dadurch, daß hier eine Behandlung mit Kochsalzulage und eine mit Cortin stattgefunden hat.

7. Krankheitsverlauf: 36jährige Frau, seit 3 Jahren kränklich, 1938 Diagnose auf Morbus Addison gestellt. Hautpigmentationen, Adynamie. Körpergewicht 51 kg. Behandlung NaCl. Allgemeinbefinden danach befriedigend. 30. 6. 39 während eines Aufenthaltes im Engadin fieberhafte Angina (38,5), Diarrhöen. Spitalaufnahme: Hämoglobin 102%, Rote 4600000, Weiße 12900. Blutzucker 140 mg-%. Urin 0,1% Saccharum, Chloride vermindert. NaCl-Gehalt des Serums 602 mg-%. Blutdruck 80/40 mm Hg. Behandlung Glucose und Kochsalzinfusionen. Exitus am 4. 7. 39. Sektion 14 Stunden nach dem Tode.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Akute follikuläre Tonsillitis, akute Milzhypertrophie. Bronchopneumonie. Dilatation des Conus pulmonalis. Venöse Hyperämie von Milz, Leber, Nieren und Gehirn.

Herzgewicht 220 g. Kalkherde subpleural in beiden Lungenunterlappen, Kalkherde in den rechten Hiluslymphknoten.

Vollständig käsig-fibröse Umwandlung beider Nebennieren (rechts 5 g, links 15 g schwer). Starke Melaninablagerung in der Epidermis.

Mikroskopische Untersuchung. Auf zahlreichen untersuchten Schnitten ist in der linken Nebenniere nur ein zusammenhängender käsiger Herd mit Kalkabscheidung nachweisbar, weder Rinden- noch Markgewebe. Die rechte Nebenniere zeigt eine diffuse käsig-exsudative und produktive-fibröse Tuberkulose, nach außen davon in der Kapsel Lymphocyten, Plasmazellen, Riesenzellen und Fibroblasten, dazwischen ganz geringe Reste von in die Fettkapsel hineingewucherten Rindenzellen. Eine Sonderung dieser in die bekannten Zonen ist nicht mehr vorhanden. Zerfallserscheinungen an knotigen Rindenresten. Die rechtsseitige Nebennierentuberkulose hat noch progressiven Charakter, keine Kalkabscheidung in den Käsemassen.

Hypophyse (sagittal geschnitten mit Zwischenhirnboden): Diencephalon nicht verändert, im Stiel der Ductus hypophyseo-cerebralis getroffen. In der Pars nervosa weder Zellinvasion noch Pigment. Große Cysten in der Intermediazone. Pars tuberalis nicht verändert. Im Vorderlappen die α -Zellen typisch, in der üblichen Zahl und Verteilung. Viele plasmaarme γ -Zellen zum Teil spärliche Kolloidtröpfchen in ihnen. In den Alveolen vereinzelte typische große, scharf begrenzte β -Zellen mit dunkelvioletten Granula. Im ganzen die Zahl der β -Zellen gering, an vielen Zellen Auflösung wie Verklumpung der Granula. In der Randzone ziemlich reichlich δ -Zellen, kobaltblaue feine Körnchen in scharf und unscharf begrenzten Zellen mit kleinem, dichtem Kern, auch große δ -Zellen mit blauem homogenem Plasma vorhanden.

In diesem Falle von chronischer Nebenniereninsuffizienz, die unter einer Infektion tödlich endigte, sind bei deutlicher Hypotonie und sicheren Addison-Zeichen die δ -Zellen im Vorderlappen recht zahlreich, die Abnahme der Basophilen ist sehr erheblich und die vorhandenen Formen lassen keine für Sekretion sprechenden Granula erkennen. Der Hypophysenbefund stimmt mit dem meist bei der Addisonschen Krankheit gesehenen überein.

8. 48jähriges Fräulein. Ende 1940 Pleuritis exsudativa links. Infiltrat in der linken Lungenspitze. Appetitlosigkeit, Haarausfall. Seit Dezember 1940 nicht mehr menstruiert. Adynamie. Apathie. Körpergewicht 42 kg. Pigmentation der Haut stark, Pigmentflecken an der Wangenschleimhaut. Grundumsatz $\pm 9,3\%$. Blutzucker nüchtern 82 mg-%, nach 20 g Glucose per os 140 mg-% nach 45 Min., 80 mg-% nach 3 Stunden. NaCl Serum 0,556 g-%. Hämoglobin 60%, Rote 3168000, Weiße 6700. Blutdruck 120/80 mm Hg, 105/65 mm Hg. Klinische Diagnose: Morbus Addison. Nach 3 Percorteninjektionen wesentliche allgemeine Besserung. Ende Mai 1941 Heilstätte wegen Lungentuberkulose. Hier täglich 10 mg Percorten.

Danach Blutdruck 125/95 135/110. Gutes Allgemeinbefinden. Wird tot im Bett aufgefunden. Sektion 6 Stunden nach dem Tode.

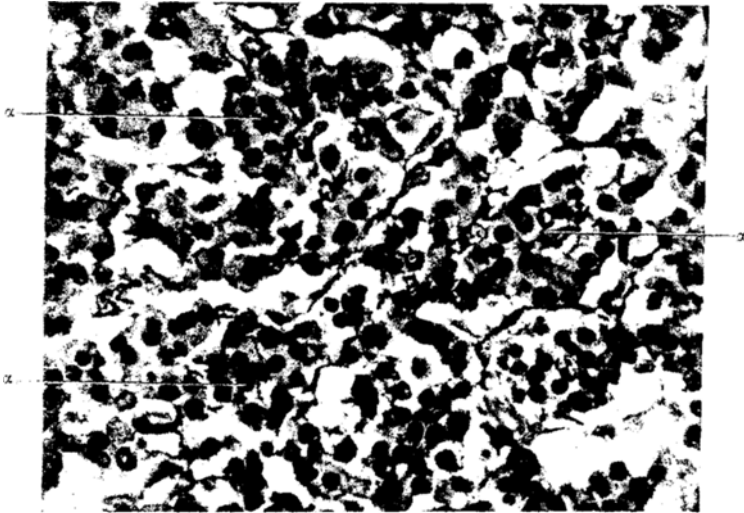


Abb. 3. Bezirk aus dem *Vorderlappen*, ausschließlich aus Acidophilen (α) und Hauptzellen bestehend. Völliger Mangel an Basophilen. Hämatoxylin-Eosin-Färbung Obj. 6a. Ocul. 4 Leitz. Morbus Addison durch Nebennierentuberkulose. S. 43/41, Fall VIII.

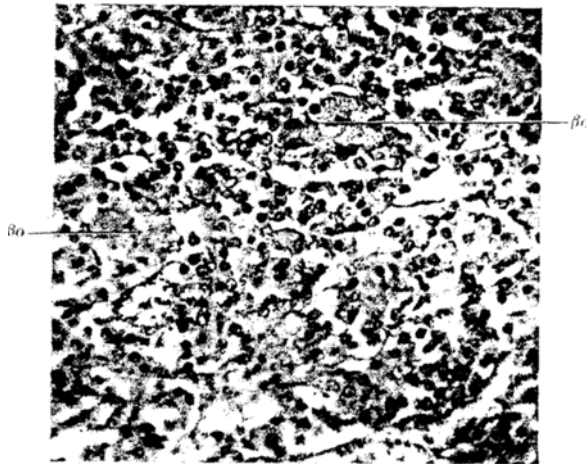


Abb. 4. Bezirk aus dem *Vorderlappen*. Hypochromatische Formen von Basophilen (β₀). Hämatoxylin-Eosinfärbung. Obj. 6a Ocul. 4 Leitz. Morbus Addison durch Nebennierentuberkulose. S. 43/41., Fall VIII.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Diffuse käsig-fibröse Tuberkulose beider Nebennieren mit Übergreifen links auf den oberen Pol der Niere und den Milzhilus. Schleimhautnarbe im unteren Ileum, verkalkte mesenteriale Lymphknoten. Miliare Tuberkulose des Peritoneum. Exsudative Peritonitis (1000 ccm). Pleuraadhäsionen

beiderseits, abgegrenzte tuberkulöse käsige Pleuritis über dem rechten Oberlappen. Spitzenschwielen links mit geringer Kalkabscheidung. Miliare Tuberkulose der Milz.

Mikroskopische Untersuchung. Nebennieren. Sie wiegen zusammen 32 g. Sie lassen sich nicht sauber präparieren, sind mit der umgebenden Fettkapsel fest vereinigt. Im Fettgewebe Tuberkel und knötchenförmige Infiltration aus Lymphocyten. Die fibröse Kapsel stark verdickt, auch von zelligen Infiltraten durchsetzt mit vielen Fibroblasten. In beiden Organen eine käsig-exsudative und produktiv-fibröse diffuse Tuberkulose. Bis auf ganz geringe, erst nach Untersuchung vieler Schnitte nachweisbare Reste, ist die Nebennierenrinde völlig zerstört.

Schilddrüse. Geringgradige diffuse Kolloidstruma.

Thymus. Reste von Thymusgewebe mit größtenteils verkalkten *Hassalschen* Körperchen im thymischen Fettkörper.

Pankreas. Drüsenparenchym, Inseln nach Form, Größe und Zahl nicht verändert.

Hypophyse (horizontal geschnitten). Hinterlappen und Grenzzone zeigen keinen besonderen Befund. Im Vorderlappen die α -Zellen in typischer Ausbildung und in der durchschnittlichen Zahl vorhanden; ebenso reichlich γ -Zellen, meist plasmarm. Die β -Zellen sehr stark an Zahl verringert, typisch granuliert β -Zellen nicht in Gruppen, sondern nur vereinzelt gelagert. An großen Exemplaren Aufhellung der Granula und des Kerns, ferner β -Zellen mit Verklumpung der Körner und mit homogenem Plasma. δ -Zellen vorhanden, nicht auffällig zahlreich.

Der Hypophysenbefund entspricht demjenigen, der bei chronischer Nebenniereninsuffizienz häufig zu erheben ist. Bemerkenswert bleibt, daß trotz der reichlichen Percortenzufuhr bei Besserung der Adynamie und Apathie, bei Rückgang der Pigmentationen das Zellbild des Vorderlappens keine Veränderung nach der physiologischen Seite hin erfahren hat.

9¹. 24jährig. Virgo. Regelmäßig menstruiert. Letzte Menses 20.—23. 9. 41. 167 cm Körpergröße, Körpergewicht in Kleidung 56—58 kg. Sommer 1941 Parulis von cariösem Zahn. Anfang Oktober 1941 Magendarmkatarrh mit Erbrechen. Wenige Tage später leichte Gelbsucht. Im Anschluß Schwächeanfälle, hochgradige Ermüdbarkeit. Unter Verdacht von Morbus Addison ins Spital eingewiesen (21. 10. 1941).

Status. Schwerkrank, apathisch. Haut ohne Turgor, schmutzig blaß. Pigmentflecken an der Rückenhaut, an Gingiva und Wangenschleimhaut. Puls peripher nicht fühlbar, am Herzen 130, regelmäßig, leise. Temperatur 36,7.

Klinische Diagnose. Morbus Addison. NaCl-Gehalt Serum 530 mg. Nach Percorten und NaCl-Infusionen 640, 590, 630 mg. Blutdruck 70/45 erstmals meßbar nach 20 mg Percorten. Nach weiterer Hormonbehandlung 90/45, 85/35, 85/50. Besserung der Apathie. Im ganzen 388 mg Percorten, teils als Cibapercortelinquetten, 9 C.M.E. Cortidyn. Gesamtmenge des durch Infusionen zugeführten Natriumchlorids 175 g. Keine Ödeme. Harn spez. Gew. 1014, Mengen 990 bis 2400 ccm. Blutzucker 140, 124, 97 mg-%. Temperaturen 39,5—38,6. Anfang September 1941 Extraktion eines cariösen Zahns. Harnstoff im Serum 22. 10. 182 mg-%, 28. 10. 30 mg-%, 13. 11. 20 mg-%.

Hämoglobin 88—54. Rote 4100000—2900000, Weiße 16600—12200; darunter 25—44—24 % Lymphocyten. Plötzlicher Exitus 14. 11. 41, 6½ Wochen nach Krankheitsbeginn, 24 Tage nach Spitalaufnahme. Sektion 10 Stunden nach dem Tode.

¹ Die klinische Beobachtung und die Sektion wurden von der medizinischen Abteilung des Bürgerspitals in Solothurn durchgeführt. Herrn Dr. *Reinhart*, Solothurn, verdanke ich die Möglichkeit der mikroskopischen Untersuchung und der Mitteilung dieses Falles.

Sektionsergebnis. Organgewichte: Leber 1400 g, Milz 230 g, Herz 260 g, Gehirn 1400 g, Thymus 18,9 g, Pankreas 56,5 g, Thyreoidea 22,7 g. *Rechte Nebenniere* 0,7 g, *linke* 1,5 g, *Zusammen* = 2,2 g. *Hypophyse* 1 g (formalinfixiert 0,8 g).

Pathologisch-anatomische Diagnose. Morbus Addison. Status thymo-lymphaticus.

Mikroskopische Untersuchung. Nebennieren. Rinde diffus verschmälert, zum Teil nur noch die Capillaren erhalten mit umschriebenen lymphocytären Infiltraten, dicht unter der Kapsel Gruppen von Fasciculataepithelien. Diese bilden nirgends Zellsäulen. An den Stellen untergegangener Rindenbezirke Blutpigment. Gegenüber der hochgradig atrophischen Rinde erscheint das Mark breit, in ihm chromaffine Zellen und sympathische Bildungszellen wie Ganglienzellen. In der anderen Nebenniere ungefähr das gleiche Bild, etwas mehr Rindenanteile erhalten in Gestalt größerer Epithelien, die eine kompensatorische Hypertrophie erkennen lassen. Eine fibröse Umwandlung der hochgradig atrophischen Rindenanteile liegt nicht vor, im Mark ist stellenweise eine Fibrose vorhanden neben lymphocytären Infiltraten. In den geringen Rindenresten sind keine Zellen nachzuweisen, die Cholesterinester oder Neutralfett enthalten.

Ovarien. Follikelatresie. Reifende, eihaltige Follikel, Corpora albicantia und fibrosa. Follikelcysten.

Thymus. Involviert. Lymphocyten in der Rinde, undeutliches epitheliales Retikulum im Mark, verkalkte Hassalsche Körperchen.

Hypophyse (Schnittführung sagittal). Hinterlappen ohne Zelleinwucherung, kein Pigment. In der Grenzzone mehrere kleine Cysten mit dem üblichen Epithelbelag. Im Vorderlappen viele typische, stark granuliert α -Zellen. Dann folgen der Häufigkeit nach die γ -Zellen. Die β -Zellen finden sich nie in größeren Gruppen, kommen nur vereinzelt vor, diese Zellen sind deutlich granuliert bei der Cresofuchsinfärbung und scharf begrenzt. Die Gesamtzahl dieser β -Zellen ist aber gering. Viele β -Zellen zeigen neben Vakuolisierung Auflösung der Granula zum Teil ein ganz homogenes Cytoplasma. Außerdem finden sich δ -Zellen mit diffus-kobaltblauem Plasma, oder mit derart gefärbten spärlichen Körnern bei deutlichen Plasmagrenzen. Kern pyknotisch, orangerot.

Die Abnahme der β -Zellen ist deutlich zu erkennen, aber es sind auch typische solche Elemente vorhanden, in der Mehrzahl zeigen sie allerdings degenerative Veränderungen.

Schilddrüse. Struma colloides mit kleinen Adenomknoten.

Das beschriebene Bild der Nebennieren entspricht demjenigen, das Paul als toxische Nebennierenatrophie bezeichnet hat. Nach dem Zustande der Schilddrüse, der Hypophyse, der Ovarien wie des gleichfalls mikroskopisch untersuchten Pankreas kann eine toxisch bedingte pluriglanduläre Erkrankung, eine multiple Blutdrüsensklerose nicht vorliegen. Nach dem Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung wird man auch eine hypophysär bedingte Nebennierenveränderung ausschließen dürfen. Bei dieser entsteht lediglich eine durch den Mangel an corticotropem Hormon hervorgerufene Atrophie der Rindenepithelien, besonders im Bereich der Zona fasciculata. Diese Veränderung ist bei der Simmondsschen Krankheit bekannt. Auch wenn diese einen sehr langsamen Verlauf nimmt, entsteht nach meinen eigenen Erfahrungen nicht das Bild der toxischen Atrophie oder Schrumpfnebenniere.

Ob durch eine chronische Herdinfektion im vorliegenden Falle eine toxische Nebennierenrindenatrophie verursacht worden sein kann, ist

nach der Anamnese nicht zu entscheiden. Für meine Fragestellung ist lediglich wichtig, daß nach dem Krankheitsverlauf ein typischer Morbus Addison vorliegt, und daß die chronische Nebenniereninsuffizienz auch

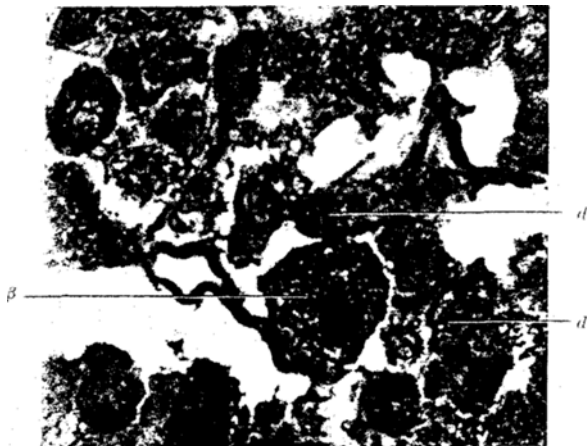


Abb. 5. Deutlich granulierte Basophile (β) aus dem Vorderlappen, außerdem β -Zellen mit Verklumpung der Granula, degenerativer Vorgang (d). Färbung nach *Romeis*. Immersion 1/12. Ocul. 6 Leitz. Morbus Addison durch toxische Nebennierenrindenatrophie. E. 672/41 Fall IX. (Hypophyse bei der Entfernung offenbar gedrückt.)

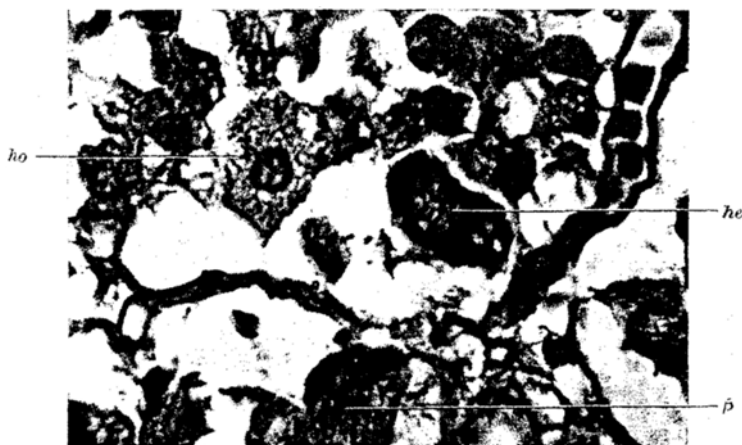


Abb. 6. Basophile aus dem Vorderlappen (β). Hyperchromatische (he) und hypochromatische (ho) Formen. Färbung nach *Romeis*. Immersion 1/12 Ocul. 6 Leitz. Morbus Addison durch toxische Nebennierenrindenatrophie. E. 672/41. Fall IX. (Hypophyse bei der Entfernung offenbar gedrückt.)

anatomisch begründet werden konnte. Die Kranke war regelmäßig menstruiert, sie war weder kleinwüchsig noch fettsüchtig, sie zeigte auch keine anderen Zeichen einer Hypophysenstörung. Wenn man trotzdem die Nebennierenschrumpfung als von der Hypophyse abhängig ansehen

wollte, müßte es sich allein um das Fehlen des die Nebennierenrinde stimulierenden Vorderlappenhormons handeln. Gewiß gibt es, wie ich zeigte, Störungen der Hypophysentätigkeit, die von dem Ausfall einer Hormongruppe oder auch nur eines der Hypophysenhormone herrühren. Indessen entspricht die Form von Nebennierenatrophie nicht der hypophyseogenen. Da anderseits der gleiche durch den Mangel und durch die Veränderungen an den Basophilen gekennzeichnete Vorderlappenbefund auf dem Boden einer durch Tuberkulose der Nebennieren bedingten Insuffizienz dieser endokrinen Organe vorkommt, so halte ich auch in dem geschilderten Fall die Nebennierenschumpfung für das Primäre, die Hypophysenveränderung als von dieser ausgelöst. Übrigens ist auch in anderen Mitteilungen von Schrumpfnebennieren bei niedrigen Blutdruckwerten und Zeichen der *Addisonschen* Krankheit die Abnahme der Vorderlappenbasophilen vermerkt (*Ples* 1932, *Ludwig* 1936).

Danach wie auf Grund meiner dieser Arbeit zugrunde gelegten Beobachtungen kann die Ansicht *Nicholsons* nicht bestätigt werden, daß der Basophilenschwund in der menschlichen Hypophyse nur bei der *Addisonschen* Krankheit durch Nebennierenrindenatrophie vorkommt. Ich stelle nicht in Abrede, daß eine Vorderlappeninsuffizienz zum Morbus Addison auf dem Boden einer Nebennierenatrophie führen kann, aber ich muß betonen, daß der tuberkulöse Morbus Addison von derselben Hypophysenreaktion begleitet wird wie die Nebenniereninsuffizienz durch Rindenatrophie ohne Tuberkulose. Hier verweise ich auch auf die gleichlautenden Befunde von *Crooke* und *Russel*, die schon vor *Nicholsons* Arbeit mitgeteilt worden sind. Vielleicht bestehen gewisse gradmäßige Unterschiede insofern als die Reaktion an den basophilen Vorderlappenepithelien bei der durch Nebennierentuberkulose bedingten *Addisonschen* Krankheit etwas schwächer ist. Die Tuberkulose der Nebennieren führt durch die Folgen sich wiederholender Bacilleneinschwemmungen ganz allmählich zur chronischen Nebenniereninsuffizienz, es bietet sich so für die accessorischen Interrenalkörper die Möglichkeit zur Funktionsübernahme der eigentlichen Nebennierenrinde, von der auch noch leistungsfähige Reste erhalten bleiben, während bei der diffusen toxischen Nebennierenatrophie allein jenes akzessorische Rindengewebe allenfalls noch einen Ersatz schafft. Diese Umstände können den oben angeführten gradmäßigen Unterschied in dem Basophilenschwund verständlich machen. Schließlich ist aber auch an die freilich wenigen Beobachtungen zu erinnern, bei denen die Merkmale der *Addisonschen* Krankheit ausgesprochen vorlagen, ohne daß sich morphologisch an den Nebennieren eine Veränderung feststellen ließ. Auch ist mitunter die anatomisch faßbare Zerstörung des Rindengewebes nur an einer Nebenniere vollständig, während die andere noch soviel Rindengewebe aufweist, daß man die chronische Insuffizienz nicht erwartet hätte. Es wäre sehr wünschenswert, gerade in solchen Fällen die Hypophyse zu untersuchen.

Ich selbst fand bei klinisch typischen *Addison*schen Symptomen die Nebennieren weder dem Gewicht nach, noch histologisch wie mikrochemisch verändert. Der Befund an der Hypophyse war folgender:

10. 33jähriger Mann, Körperlänge 174 cm, Körpergewicht 44 kg. Herz 280 g, Nebennieren zusammen 11 g. Hypophyse 0,73 g. Im Hinterlappen basophile Zellen aus der Cystenzone und Pigment. Im Vorderlappen *keine* Abnahme der α - und β -Zellen. Über degenerative Veränderungen an diesen ist mir kein abschließendes Urteil möglich, da ich keine nach der *Romeisschen* Methode oder nach der meinigen gefärbten Schnitte habe.

Nach den anatomischen Untersuchungen v. *Lucadous* sind die Rinden- und die chromaffinen Markzellen um feine Kanäle angeordnet, die untereinander zusammenhängen. Während man früher den Wegfall der Markfunktion für die Nebenniereninsuffizienz verantwortlich machte, hat man unter dem Eindruck der bekannten Wirkungen der Rindenhormone die Ursache jeder Nebenniereninsuffizienz in der gestörten Tätigkeit der Rinde gesucht. Jedenfalls sehen wir das ausgeprägte *Addison*sche Krankheitsbild bei morphologisch nicht verändertem Mark, und wenn jenes auch einmal bei gut erhaltener Rindenzone vorkommt; so kann der Grund hierfür kaum im Verhalten des Markanteiles liegen. Wenn man Rinde und Mark nicht nur anatomisch, sondern auch funktionell als zusammenhängend ansieht, so steht jedenfalls fest, daß die Rinde das wichtige Überlebenshormon (Cortin) hervorbringt. Die Ascorbinsäure (C-Vitamin) ist sowohl in den Rinden- wie Markzellen enthalten und z. B. im Vorderlappen in verhältnismäßig größerer Menge als in der Nebenniere (*Giroud*). Ich erwähne dies, weil schon daraus hervorgeht, daß die Hypophysenveränderungen bei der chronischen Nebenniereninsuffizienz nicht etwa durch eine C-Hypovitaminose deutbar sind, ganz abgesehen davon, daß bei Tieren ohne Nebennieren die Menge des C-Vitamins in Leber und Harn nicht vermindert ist (*Perla* und *Sandberg*).

Wenn nachfolgend eine Erklärung für die Hypophysenbefunde zu geben versucht wird, so kann ich mich dabei auf die Erörterung beschränken, ob der Hormonmangel sich unmittelbar auf den Hirnanhang auswirkt oder ob erst die durch das fehlende Cortin ausgelösten Störungen im Stoffwechsel der Kohlehydrate und Fette, des Eiweißes, der Salze, des Wassers sich derart bemerkbar machen. Natürlich läßt sich gegen eine solche getrennte Betrachtung manches einwenden, aber bei einem derartigen Vorgehen werden die möglichen Zusammenhänge eher übersehbar.

Die gegenseitigen Beeinflussungen zwischen Nebennieren und Hypophyse, zwischen Keimdrüsen und Hypophyse, zwischen Schilddrüse und Hypophyse können erfaßt werden durch die morphologischen Reaktionen am Hirnanhang nach aufgehobener oder eingeschränkter Funktion der anderen. Nicht immer treten nach Kastration, bei Hypogonitalismus, bei Hypothyreose, bei chronischer Nebenniereninsuffizienz deutliche Änderungen in dem epithelialen Aufbau des Vorderlappens auf, aber

beim Menschen sind jedenfalls diese Reaktionen verschieden, je nachdem ein Mangel an Geschlechtsdrüsenhormon, an Schilddrüsenhormon, an Nebennierenrindenhormon vorliegt. Bei kastrierten Frauen, bei Männern mit schwerer Hodenatrophie nehmen die α -Zellen an Menge zu (*Berblinger*), bei Athyreosis und Hypothyreosis treten hypertrophische γ -Zellen auf (*Berblinger*), bei chronischer Nebenniereninsuffizienz schwinden die β -Zellen unter regressiven Vorgängen in ihrem Cytoplasma. Weiter in der Deutung dieser Reaktionen bringt uns erst die Prüfung, wie es mit dem Hormongehalt solcher Hypophysen steht. Die Untersuchungen nach dieser Richtung sind für die menschliche Hypophyse aus verständlichen Gründen nicht ausreichend. Wir sind also auf den Vergleich mit tierexperimentellen Erfahrungen angewiesen, der aber die Übertragung auf die Verhältnisse beim Menschen nur mit Einschränkung gestattet. Beim Versuchstier sind auch die morphologischen Vorderlappenreaktionen anders, sie verlaufen aber auch hier nicht einheitlich, entgegen der längst wiederlegten Anschauung von *Poos*. Der fast bei allen kastrierten Tieren nachweisbaren Vorderlappenvergrößerung liegt bei der Ratte neben einer nicht regelmäßigen Acidophilenzunahme die Vermehrung der Basophilen zugrunde, aus denen sich sehr große, eigenartig gebaute Zellen entwickeln, Kastrationszellen (Siegelringzellen). Derartige Hypophysen enthalten besonders bei kastrierten weiblichen Tieren mehr gonadotropes Hormon. Durch reines Follikelhormon, wie Hodenhormon, lassen sich die Kastrationszellen zum Rückgang bringen. *Schoeller*, *Dohrn* und *Hohlweg* stellten dabei das Merkwürdige fest, daß durch weit geringere Mengen von Follikelhormon bei kastrierten Rattenmännchen die Kastrationsveränderungen rückgängig gemacht werden können als durch männliches Sexualhormon. Kastrierte Weibchen sprechen auf geringe Mengen von Androsteron rascher und mehr an als auf Oestradiolbenzoat. Für die Rattenhypophyse sind Zusammenhänge zwischen Sexualhormonmangel und Vorderlappenveränderung einigermaßen aufgeklärt. Die Kastrationsveränderung bedeutet ein Mehr an gonadotropem Hormon, was sich auch damit deckt, daß durch das Keimdrüseninkret die Abgabe an Hormon wie dessen Bildung gehemmt werden. Werden übermäßig große Mengen von Follikelhormon gesunden oder keimdrüsenlosen Ratten lange zugeführt, dann vergrößert sich die Hypophyse auch, ist aber im Implantationsversuch nur schwach gonadotrop wirksam und ihre β -Zellen wie α -Zellen sind granulafrei, worin *Severinghaus* den Ausdruck besonders starker Bildung und Abgabe des Inkrets sieht. Daß unphysiologische Hormonmengen die Hypophysenzellen wie auch das spermatogene Epithel schädigen ist bekannt, gegen die von *Severinghaus* gegebene Erklärung sind Einwände möglich.

Beim Menschen äußern sich die Kastrationsfolgen oder eine herabgesetzte inkretorische Keimdrüsenleistung wie der angeborene Keimdrüsenmangel am Vorderlappen anders als bei den Tieren, besonders

anders als bei der Ratte. Es hat keinen Wert, auf die mitgeteilten Befunde einzeln einzugehen, wenn ich mich auf die Zusammenstellung von *Romeis* bis 1940 beziehe, so sind im ganzen 81 menschliche Hypophysen untersucht worden, darunter 17 von mir mitgeteilte Fälle. Mit drei Ausnahmen waren die Acidophilen stets zahlreich oder auch erheblich vermehrt; eine deutliche Vermehrung der Basophilen wurde nur 1mal festgestellt, eine solche der Hauptzellen 6mal. Hierzu führe ich eine neue eigene Beobachtung an, wo eine lange Behandlung mit Testoviron stattgefunden hatte; auch hier waren die α -Zellen vermehrt; über diesen Befund werde ich an anderer Stelle genau berichten.

Nur kurz will ich die Hypophysenbefunde nach Schilddrüsenentfernung bei Athyreose und Hypothyreose des Menschen berühren. Mit einer Gewichtszunahme scheint nur die Hypophyse männlicher Säugetiere auf die Thyreoidektomie zu antworten. Bei der Ratte vermehren sich unter Rückgang der Chromophilen, besonders der Acidophilen, die Hauptzellen (γ -Zellen), diese werden hypertrophisch bei unscharfer Zellbegrenzung. Die hypertrophischen Hauptzellen verschwinden beim Tier wieder unter Zufuhr von Thyroxin; die Menge des Vorderlappens an thyreotropem Hormon ist nach der Schilddrüsenentfernung nicht erhöht (*Lebedewa*). Diese Tatsache bestätigt die von mir immer vertretene Meinung, daß die Hypophysenveränderung keine den Schilddrüsenmangel ausgleichende sein kann. Berücksichtigt man, daß bei gleichzeitiger Thyreoidektomie und Kastration, was ich schon 1914 am Kaninchen feststellte, sowohl Kastrationszellen wie Thyreoidektomiezellen auftreten, daß jene durch Sexualhormon, diese durch Thyroxin zum Schwinden zu bringen sind, so ergibt sich daraus das Spezifische der Vorderlappenveränderungen. Bei Hypothyreose durch atrophisierende Thyreoiditis, durch Schilddrüsenkarzinom habe ich (1921) das Auftreten der hypertrophischen Hauptzellen beobachtet, welche trotz langer Schilddrüsen-therapie erhalten geblieben waren. Auf die große Ähnlichkeit der „Thyreoidektomiezellen“ bei Menschen mit den Schwangerschaftszellen haben sowohl *Zuckermann* wie ich hingewiesen und dies deckt sich wieder mit der Anschauung von *Erdheim* und *Stumme* wie von mir, daß die Schwangerschaftszellen aus den Hauptzellen hervorgehen.

Die Reaktionen des Vorderlappens bei Schilddrüseninsuffizienz beim Säugetier wie beim Menschen sind ungefähr dieselben. Bei der Hyperthyreose zeigen die Vorderlappenepithelien ausgesprochene degenerative Veränderungen und *Wegelin* fand auch in der Basedowschilddrüse keine Zunahme an thyreotropem Vorderlappenhormon. Das ließe daran denken, in den Hypophysenveränderungen bei Hyperthyreose wie Hypothyreose die Auswirkung einer allgemeinen Stoffwechselstörung zu vermuten.

Unter diesem Gesichtspunkt sollen endlich die bei chronischer Nebenniereninsuffizienz gefundenen Veränderungen an den Vorderlappenbasophilen betrachtet werden, die in Entgranulierung wie in zahlenmäßiger

Abnahme der β -Zellen sich offenbaren. Damit kehre ich zu dem eigentlichen Gegenstand dieser Arbeit zurück, in der ich schon anfangs die Beziehungen zwischen Nebennierenfunktion und Hypophyse von der morphologischen Seite her erörtert habe. Ich brauche daher nur noch auf die bereits erwähnte Arbeit von *Wetzstein* einzugehen. Nachdem *Danner* bei Mäusen, denen 4—16 Monate hindurch kleine Mengen von Follikelhormon per os zugeführt worden war, eine Verkleinerung der Nebennieren beobachtet hatte, konnte er diese als durch regressive Veränderungen bedingt nachweisen. Darunter fiel auch eine *amyloide Entartung der Nebennierenrinde* begleitet von einer Gewichtssteigerung der Organe. Etwa ein Viertel der so behandelten Mäuse zeigte die Rindenamyloidose und als Folge der Nebennierenschädigung Gewichtsabnahme, Haarausfall, Adynamie und Kachexie, auch geringe Widerstandskraft gegenüber Infekten. An den Hypophysen unter Follikelhormonwirkung stehender männlicher wie weiblicher kastrierter Mäuse fand *Wetzstein* eine mäßige Abnahme der Basophilen mit Entgranulierung und kolloider Entartung derselben. Bei den Mäuseböcken setzte sich aber im Gegensatz zu den Weibchen die „physiologische Alterszunahme“ der β -Zellen wieder durch. Diejenigen weiblichen Tiere, welche unter der Follikelhormonbehandlung Adynamie und Kachexie als Folge schwerer *Nebennierenamyloidose* zeigten, wiesen einen *hochgradigen Schwund der Basophilen* auf und die Mehrzahl dieser Zellen war granulafrei. In diesen sorgfältigen Versuchen sind aber noch manche Unklarheiten. Zunächst ist auffallend, daß bei männlichen mit Follikelhormon behandelten Tieren die Schädigung der Basophilen sich wieder verliert, weniger der Umstand, daß nur bei einem Teil der Tiere das Follikelhormon zur Rindentartung führte. Da aber auch ohne eine solche, wenn auch in schwächerem Umfang, Basophilenveränderungen festgestellt wurden, so neigt *Wetzstein* dazu, die Nebennierenveränderungen als von der Hypophyse abhängig aufzufassen, obwohl bei den Tieren mit chronischer Nebenniereninsuffizienz die starke Hypophysenreaktion große Ähnlichkeit hat mit derjenigen, bei der *Addisonschen* Krankheit. *Wetzstein* betont schließlich, daß man weder durch eine Rückwirkung der gestörten Rindentätigkeit auf die Hypophyse noch durch eine solche veränderter Vorderlappenfunktion auf die Nebennieren die gegenseitigen Beziehungen aus den Befunden an diesen endokrinen Organen erklären dürfe. Wenn er anführt, daß sich zur Beseitigung chronischer Nebenniereninsuffizienz einigen Untersuchern nur Hypophysenvorderlappenauszug wirksam erwies, so spricht dies nicht gegen eine primäre Rindenfunktionsschwäche. Ich erinnere hier an die Fälle von Morbus Addison ohne morphologisch erkennbare Rindenveränderung. Daß eine aus anderen Ursachen, z. B. durch Diphtherietoxin geschädigte Rinde durch corticotropes Vorderlappenhormon wieder zu vermehrter Leistung gebracht werden kann, ist zu verstehen. Den histologisch negativen Befunden an der Hypo-

physe bei *Addison*scher Krankheit durch Nebennierentuberkulose stehen aber mehr positive, darunter auch die von mir in dieser Arbeit angeführten gegenüber.

Werden einem Tier beide Nebennieren und die Hypophyse entfernt (*Shumacker* und *Firor*), dann bleiben diese Tiere nur kurze Zeit am Leben, weil das fehlende corticotrope Hormon das akzessorische Rindengewebe nicht zur kompensatorischen Hypertrophie bringt. Unzweifelhaft beeinflußt aber auch das Cortin die Bildung des corticotropen Hypophysenvorderlappenhormons, denn wenn einem Tier nur eine Nebenniere entfernt und zugleich Rindenhormon zugeführt wird, dann zeigt die zurückgelassene Nebenniere keine ausgleichende Vergrößerung. Daraus folgern *Ingle* und *Kendall*, das Cortin hemme die Abgabe des corticotropen Hormons. So würde auch hier ein Bremsungsvorgang vorliegen, wie er ähnlich von den Sexualhormonen ausgeübt wird. Ob die Hypophyse unter Rindenhormonwirkung mehr corticotropes Hormon enthält, so wie sich in der enthemmten Kastrationshypophyse mehr gonadotropes Hormon findet, wäre festzustellen. Die Hypophyse des Kastraten birgt ungefähr dieselbe Menge an corticotropem Wirkstoff, an welchem der Hirnanhang weiblicher Tiere schon an und für sich reicher ist. Übrigens ist es keine Denknöwendigkeit, daß eine verminderte Hormonabgabe zu Hormonaufladung führen muß, eher ist, wenigstens innerhalb der physiologischen Schwankungen an Hormonbedarf für die Nebenniere, die Regulation der Abgabe wie der Bildung des Inkrets im Vorderlappen zu erwarten. Für die Frage der gegenseitigen hormonalen Beeinflussung von Nebennieren und Hypophyse ist in diesem Zusammenhang wichtig, daß die Abtrennung der Hypophyse vom Zwischenhirn die Bildung des corticotropen Hormons nicht beeinträchtigt. Dieses Inkret regt die Bildung des Rindenhormons an. Worin beruht nun dessen Wirkung? *Verzár*, der die verschiedenen Theorien der Cortinwirkung kritisch erörtert, kommt zu dem Ergebnis, daß durch das Cortin die Phosphorylierungen bewirkt werden, welche im Kohlehydratstoffwechsel des Muskels die Bildung der Hexose-Phosphorsäureester, bei der Zuckerresorption im Darm die für die Resorption des Zuckers notwendige Verbindung mit Phosphorsäure und im Fettstoffwechsel die Phosphatbildung für die Fettresorption ermöglichen. Für *Verzár* liegt der chronischen Nebenniereninsuffizienz eine allgemeine, durch den Cortinmangel bedingte, durch die Hemmung der Phosphorylierungsreaktionen gekennzeichnete Zellstoffwechselstörung zugrunde.

Ob die in Rede stehenden Hypophysenveränderungen, Basophilenabnahme und Basophilenentartung, damit unmittelbar zusammenhängen könnten, ist vorläufig nicht zu beurteilen. Vielleicht käme man der Frage näher, wenn sich Hypophysenbefunde ähnlicher Art bei den Krankheiten nachweisen ließen, welche *Verzár* zu den interrenalen Resorptionsstörungen rechnet, nämlich bei der Coeliacie, bei Sprue und

Addisonismus. Keinesfalls dürfte dann unterlassen werden, die Hypophyse auf den Gehalt an corticotropem Hormon, die Nebennieren auf den Gehalt an Cortin zu untersuchen. Unter den interrenalen Resorptionsstörungen führt *Verzár* auch die hypophysäre Magersucht an. Hemmt Cortin wirklich die Abgabe des corticotropen Wirkstoffes und vermutlich so auch dessen Bildung, dann wäre bei primärer Rindenstörung die als hypophysär bezeichnete Magersucht erst die Auswirkung jener auf den Hirnanhang. Bei primärer Insuffizienz des Vorderlappens ist eine durch die ungenügende Anregung der Nebennierenrinde ausgelöste interrenale Resorptionsstörung denkbar.

Damit käme man wieder zu einer Form hypophyseogener *Addison*-scher Krankheit im Sinne von *Nicholson*. Vielfach wird sich gar nicht entscheiden lassen, von welchem dieser endokrinen Organe die Störung zuerst ausgegangen ist; klinisch haben der Morbus *Simmonds* und Morbus Addison viele gemeinsame Züge, für die pathogenetische Klärung klinisch nicht unterscheidbarer Formen werden unter Umständen die Hypophysenvorderlappenbefunde von Bedeutung sein. Übereinstimmend ist auch bei beiden Krankheiten die Störung der Blutdruckregulation und an die Hypotonie möchte ich hier anknüpfen in dem Bestreben, die Vorderlappenveränderungen aufzuklären: Bei der *Simmondsschen* Krankheit sinkt der schon an und für sich niedrige Ruheblutdruck beim Übergang aus horizontaler Körperlage in aufrechte Körperstellung stark ab und bei fortgeschrittenem Krankheitszustand auch bei körperlicher Arbeit (*Schellong*). Die Hypotonie bezeichnet *Thaddea* als Frühzeichen der *Addisonschen* Krankheit, besonders niedrig sind die systolischen Blutdruckwerte. Infolge von Hirnanämie kommt es bei den Kranken leicht zum Kollaps, wenn sie aus Liegelage in aufrechte Stellung übergehen. Diese hypodyname und hypotone Störung der Blutregulation wird durch lange Zufuhr von Cortin beseitigt, dieses wirkt aber nicht unmittelbar blutdruckerhöhend.

Bemerkenswert ist für meine Fragestellung die Angabe, daß beim tuberkulösen Morbus Addison die Blutdrucksenkung nicht so stark ist wie bei chronischer Nebenniereninsuffizienz durch Rindenatrophie. Bei jenem sind die Basophilenveränderungen nicht so umfangreich wie bei dieser. Bei mehreren Fällen von *Addisonscher* Krankheit hat *Böß* an der Leiche eine beträchtliche Verminderung der Blutmenge feststellen können. Im unkompensierten Zustand der Nebenniereninsuffizienz sieht man Polyglobulie und Ansteigen der Gesamtleukocytenzahl als Ausdruck der Bluteindickung. Bei geringer Erhöhung des Gesamteiweißgehaltes des Serums ist die Gerinnungszeit verkürzt, die Blutsenkungsgeschwindigkeit verlangsamt, die Viscosität stark erhöht. In einer graphischen Darstellung zeigt *Thaddea*, wie unter Cortinwirkung mit der Abnahme der Viscosität die Steigerung des Blutdruckes einhergeht. Abnahme der Blutmenge, Bluteindickung mit erhöhter Viscosität erfordern eine

Mehrleistung des Herzmuskels, welcher dieser nicht gewachsen ist infolge der gestörten Restitutionsprozesse im Kohlehydratstoffwechsel (*Verzár*). So sinkt der Blutdruck allmählich ab und bei der Autopsie wird das Herz der Addisonkranken bei geringem Gewicht meist auch muskelschwach angetroffen. In überzeugender Weise hat *Verzár* dargetan, daß sich die Wasserverschiebung nach den Zellen, die Störung in der raschen Wasserabgabe ins Blut und aus dem Blut, wie die Abwanderung des Natrium aus den Zellen in das Blut und die vermehrte NaCl-Ausscheidung aus der Beeinträchtigung des Kohlehydratstoffwechsels als Folge der fehlenden Cortinwirkung verstehen lassen. Ob die begleitende Mineralstoffwechselstörung auf die Basophilen des Vorderlappens sich irgendwie auswirken kann, wissen wir nicht. Schon oben wurde gesagt, daß manche angeben, allein NaCl-reiche Ernährung genüge, nebennierenlose Tiere am Leben zu erhalten. Andererseits wurde aber gezeigt, daß auch kochsalzarm ernährte nebennierenlose Tiere keine Zeichen von Rindeninsuffizienz zeigen, wenn diese durch Cortin ausgeglichen wird. Die Abnahme der Basophilen bei Morbus Addison mit Hypotonie, der gleiche Befund bei hypophysärer Magersucht mit gelbbrauner Pigmentation der Haut, mit niedrigem systolischem Blutdruck ohne „bemerkenswerte Veränderung an den Nebennieren“ (*Kylin*) einerseits, die von mir zuerst mitgeteilte, vielfach bestätigte Basophilenzunahme bei pathologischer Blutdrucksteigerung andererseits, Plethora und Hypertonie zusammen mit basophilzelligem Adenom (*Cushingsche Krankheit*), müssen immer wieder den Gedanken aufkommen lassen, daß zwischen der Funktion der Vorderlappenbasophilen und der Blutdruckhöhe engere Beziehungen bestehen. Solche wären auch dann annehmbar, wenn jeder Hochdruck zentrogenen Ursprungs wäre, denn die nervösen Zentren am Zwischenhirnboden bilden mit der Hypophyse ein funktionell zusammengehörendes System. Wie ich in anderen Arbeiten ausführte, neige ich mehr dazu, in der Basophilenvermehrung den primären Vorgang zu sehen, von dem gewisse Hochdruckformen ausgelöst werden. Ein pressorisch wirkendes Hormon bildet der Vorderlappen nicht. Das Vasopressin des Hinterlappens, welches zum Wasserabzug aus den Geweben und zum Anstieg des Natriumchlorids im Serum führt, wird als Produkt der Pituicyten der Pars nervosa angesehen; in welchem Umfang jedoch die sekretorische Leistung der Neurohypophyse von der Tätigkeit der Adenohypophyse abhängig ist, wissen wir nicht. Den grundsätzlichen Unterschied zwischen den Basophilen im Hinterlappen und Vorderlappen vermag ich auch heute noch nicht gelten zu lassen. Das vermutlich von den Vorderlappenbasophilen hervorgebrachte corticotrope Hormon hat sich in fast 75% aller Fälle von essentieller Hypertonie auffinden lassen (*Jores*). Andere und ich haben es auch bei *Cushingscher Krankheit* im Blute nachgewiesen. Auch diese Befunde sprechen wieder für den Zusammenhang zwischen der Basophilenfunktion und dem Blut-

druck. Die pathologische Blutdrucksteigerung würde dann von der Nebennierenrinde, d. h. von der vermehrten Cortinwirkung herrühren, genauer von der Beeinflussung des Kohlehydrat- und Fettstoffwechsels. Tatsächlich ist nun auch bei Fettsüchtigen die Basophilenvermehrung zu finden und das Nebeneinander dieser und großer lipoidreicher Nebennieren ist von *Kraus* betont worden. Dieser hat allerdings die Basophilenzunahme als einen ausgleichenden, den Blutdruck senkenden Vorgang ansehen wollen und mit dieser Ansicht würde sich die geringe Zahl von Basophilen bei hypotonen Zuständen zunächst vereinigen lassen. Aber weshalb wird dann unter Cortinwirkung mit Anstieg des Blutdruckes nicht wieder die durchschnittliche Basophilenzahl erreicht, die ich auch in den erfolgreich mit Cortin behandelten Fällen von chronischer Nebenniereninsuffizienz vermißte? Die Hypertonie zusammen mit Nebennierenrindenhyperplasie bei basophilzelligem Adenom läßt sich doch besser aus dem Überschuß an corticotropem Vorderlappenhormon erklären und gegen die Annahme eines „hemmenden“ Einflusses der Basophilen auf die Nebennieren (*Ulrich*) ist der berechtigte Einwand zu machen, daß bei Basophilen- bzw. Chromophilenmangel die Nebennierenrinde atrophisch angetroffen wird. Über Mutmaßungen zwischen Basophilenfunktion und Blutdruckhöhe kommen wir vorläufig nicht hinaus. Ohne mehr als eine Feststellung machen zu wollen, weise ich nochmals darauf hin, daß bei Hochdruck mit vermehrter Blutmenge und entsprechend erhöhtem NaCl-Gehalt des Serums die Basophilen sehr zahlreich, oft beträchtlich vermehrt sind, während bei Hypotonie mit verminderter Blutmenge und mit geringem Kochsalzgehalt des Blutes die oft bis zum völligen Schwund gehende Abnahme der Basophilen zu beobachten ist. Ebenso kann nochmals auf die Übereinstimmung hingewiesen werden, nämlich große Basophilenzahl zusammen mit Nebennierenrindenhyperplasie (Morbus Cushing), geringe Basophilenzahl bei Nebennierenrindenatrophie, aber auch bei Zerstörung der Rinde durch entzündliche Prozesse spezifischer und unspezifischer Natur (Morbus Addison). Wäre nicht auch das letztere der Fall, dann könnte man mit *Nicholson* eine primär hypophysäre Form von *Addison*scher Krankheit gelten lassen. Ich stelle keineswegs in Abrede, daß es auch von der Hypophyse aus zur Lahmlegung der Rindenfunktion kommen kann mit Symptomen des Morbus Addison. Solche Fälle wären dann das Gegenstück zur *Cushing*schen Krankheit. Wie deren Syndrom sowohl bei basophilzelliger Hyperplasie oder basophilzelligem Adenom des Vorderlappens vorkommt, aber auch nicht hypophysär bei primärem Interrenalismus, ebenso sind Merkmale der primären chronischen Nebenniereninsuffizienz auch bei Hypopituitosis totalis (Morbus Simmonds) und wohl auch bei einer durch den Mangel an Basophilen verursachten Hypopituitosis partialis möglich. So angezeigt es ist, zur Klärung der pathogenetischen Zusammenhänge den Ausgangspunkt der Störung

organ-pathologisch zu ergründen, so verfehlt wäre es, bei den inkretorischen Krankheiten die gegenseitigen funktionellen Beziehungen bei der Beurteilung ihrer morphologischen Grundlagen unberücksichtigt zu lassen. Es erkranken nicht einzelne Organe, sondern funktionell zusammengehörende Systeme. Auf der anderen Seite muß aber immer auch nachgeprüft werden, wieweit damit die morphologischen Befunde in Einklang zu bringen sind. Theoretisch lassen sich alle Möglichkeiten durchdenken, wie wir uns die hormonalen Organkorrelationen vorstellen können. Zur Erkenntnis führt aber erst die Unterbauung solcher Überlegungen durch die Ergebnisse der pathophysiologischen und pathomorphologischen Forschungsmethoden.

Ich kann hinsichtlich der Hypophysenbefunde bei chronischer Nebenniereninsuffizienz dahin *zusammenfassen*:

Die Veränderungen in der zelligen Zusammensetzung der Adenohypophyse nach Entfernung der Nebennieren bestehen wesentlich in einer mehr oder minder umfangreichen Abnahme der Basophilen. Diese stimmt überein mit dem häufig bei chronischer Nebenniereninsuffizienz des Menschen (Morbus Addison) zu erhebenden Befund. Die Basophilen sind nicht nur zahlenmäßig bei der *Addison'schen* Krankheit herabgesetzt, sondern zeigen auch degenerative Veränderungen, wie Verklumpung und Schwund der Cytoplasmagranulierung, *Ausdruck einer Sekretionseinschränkung*. Außerdem ist eine mäßige Zunahme des besonderen Zellstammes zu beobachten, welcher den δ -Zellen entspricht, über dessen funktionelle Bedeutung noch keine Klarheit besteht.

Bei generalisierter Amyloidose mit starker Beteiligung der Nebennieren kann es durch Atrophie der Fasciculataepithelien zu Symptomen der chronischen Nebenniereninsuffizienz kommen; ein nicht häufiges Ereignis. Auch hier sind dieselben Hypophysenbefunde wie beim tuberkulösen Morbus Addison zu erheben. Sie finden sich auch bei der *Addison'schen* Krankheit durch toxische Rindenatrophie.

Die Feststellung von *Nicholson*, daß Hypophysenveränderungen lediglich bei Morbus Addison auf dem Boden einer Rindenatrophie vorkommen, konnte durch meine Untersuchungen nicht bestätigt werden. Für die Annahme eines hypophyseogenen Morbus Addisonii fehlt vorläufig die morphologische Grundlage.

Beziehungen zwischen dem Basophilenschwund und der Hypotonie bei der chronischen Nebenniereninsuffizienz sind wahrscheinlich, sie sind aber noch nicht befriedigend erklärbar. Vielleicht deuten gerade die degenerativen Veränderungen an den Basophilen und deren Entgranulierung auf einen Erschöpfungszustand hin, dem bei der schweren Zellstoffwechselstörung durch Rindenhormonmangel gerade diejenigen Vordrüsenzellen anheimfallen, die als Bildner des corticotropen Hormons zu der Rindenfunktion eine besonders enge Beziehung haben. Es wäre

denkbar, daß die Basophilen zunächst mit erhöhter Tätigkeit auf die abgeschwächte Rindenfunktion antworten und sich dabei erschöpfen. Manche abweichende Befunde bei *Addison'scher* Krankheit — nämlich solche mit unveränderter Basophilenzahl — würden durch den gleichzeitigen Nachweis erhöhter corticotroper Hormonmengen so verständlich.

Die mitgeteilten Hypophysenveränderungen dürfen als korrelative angesprochen werden. Sie unterscheiden sich beim Menschen cytologisch von den Vorderlappenreaktionen bei Keimdrüsenverlust wie Keimdrüsenatrophie und von denjenigen bei Athyreosis und Hypothyreosis. Diese korrelativen Veränderungen der menschlichen Adenohypophyse bei der *Addison'schen* Krankheit verschwinden auch dann nicht, wenn die zugeführten Cortinmengen zusammen mit K-armer Diät und mit besonderen Kochsalzzulagen die Merkmale der chronischen Nebenniereninsuffizienz aufheben. Ob dies bei über lange Zeit durchgeführter Hormonbehandlung sich anders verhält, bedarf noch der Nachprüfung.

Wenn sich einerseits bei der chronischen Nebenniereninsuffizienz der übermäßige Bedarf an corticotropem Vorderlappenhormon in einer Erschöpfung der Basophilen und im Schwund dieser auswirkt, andererseits zugeführtes Cortin die Abgabe jenes Vorderlappenhormons hemmt, so ist es angezeigt, bei der Behandlung der *Addison'schen* Krankheit, abgesehen von der besonderen Ernährung, die Verabreichung von Cortin mit der von Hypophysenvorderlappenpräparaten (corticotropes Hormon) zu verbinden. Es werden so die noch vorhandenen Rindenreste zu erhöhter Leistung gebracht und das im Körper selbst gebildete Rindenhormon wird besser ausgenützt als das von außen zugeführte Cortin.

Auch ohne Amyloidose der Nebennieren ist bei Tuberkulösen eine leichte Insuffizienz dieser endokrinen Organe nicht so selten. Dem Fortschreiten einer solchen Organschwäche kann voraussichtlich durch Zufuhr von corticotropem Vorderlappenhormon vorgebeugt werden.

Verwertete Arbeiten.

Anselmino u. Hoffmann: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 9, 1941. — *Bauer*: Klin. Wschr. 1922 II, 1595. — *Berblinger*: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 33 (1921). — Klin. Wschr. 1928 I. — Virchows Arch. 275 (1930). — Handbuch der inneren Sekretion, Bd. I. Leipzig 1932. — Endokrinol. 14 (1934). — Schweiz. med. Wschr. 1940 I. — Med. Welt 52 (1940). — Schweiz. med. Wschr. 1941 II. — *Berblinger-Burgdorf*: Endokrinol. 15 (1935). — *Bernhard*: Z. klin. Med. 124 (1933). — *Böß*: Virchows Arch. 297 (1936). — *Bosselmann*: Endokrinol. 19 (1937). — *Bretschneider u. Duyvené de Wit*: Z. Zellforsch. 31 (1941). — *Bronfin u. Guttmann*: Americ. Rev. Tbc. 31 (1935). — *Burgdorf*: Endokrinol. 16 (1936). — *Crooke and Dorothy Russel*: J. of Path. 40 (1935). — *McCutcheon*: Amer. J. med. Sci. 166

- (1923). — *Danner*: Arch. Entw.mechan. **140** (1940). — *Dietrich-Siegmund*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 8. 1926. — *Eichhorn*: Diss. Jena 1934. — *Giroud*: Erg. Vitamin- u. Hormonforsch. **1** (1938). — *Grollmann and Firor*: Amer. J. Physiol. **112** (1935). — *Guizzetti e Reggiani*: Endocrinologia **1928**. — *Guttman*: Arch. of Path. **10** (1930). — *Herlant*: C. r. Soc. Biol. Paris **1938**. — *Hewer*: Brit. med. J. **1** (1923). — *Hunter and Rush*: Ann. chir. Med. **5** (1927). — *Ingle and Kendall*: Science (N. Y.) **86** (1937). — *Jores*: Klinische Endokrinologie. Berlin 1939. — *Kraus*: Virchows Arch. **247** (1923). — Beitr. path. Anat. **78** (1927). — *Kylin*: Dtsch. Arch. klin. Med. **178** (1935). — *Lebedewa*: Arch. f. exper. Path. **183** (1936). — *Lehmann*: Z. exper. Med. **65** (1929). — *Lippbroß*: Endokrinol. **18** (1936). — Med. Welt **41** (1941). — *Ludwig*: Diss. Basel 1936. — *Nicholson*: Bull. Hopkins Hosp. **58** (1936). — *Paul*: Virchows Arch. **282** (1931). — *Perémy*: Dtsch. Arch. klin. Med. **179** (1936). — *Perla and Sandberg*: Arch. of Path. **23** (1937). — *Philpott*: Ann. int. Med. **1** (1928). — *Ples*: Diss. Göttingen 1932. — *Romeis*: Handbuch der mikroskopischen Anatomie, Bd. VI/3. 1940. — *Schoeller-Dohrn, Hohlweg*: Klin. Wschr. **1936 II**, 1907. — *Severinghaus*: Physiologic. Rev. **17** (1937). — *Shumacker and Firor*: Endocrinology **18** (1934). — *Smith*: J. amer. med. Assoc. **88** (1927). — *Thaddea*: Die Nebennierenrinde. Leipzig 1936. — Endokrinol. **11** (1939). — Klin. Wschr. **1940 I**. — *Verzár*: Die Funktion der Nebennierenrinde. Basel 1939. — *Wegelin*: Ann. d'Anat. path. **15** (1938). — *Wetzstein*: Arch. Entw.mechan. **140** (1940). — *Willer*: Dtsch. Arch. klin. Med. **187** (1941).