

(Aus dem Pathologischen Institut des städtischen Krankenhauses in Aarhus [Chef: Prosektor *Fr. Gregersen*] und dem pathologisch-anatomischen Institut der Kopenhagener Universität [Chef: Prof. Dr. med. *J. Engelbreth-Holm*].)

## Über das Vorkommen von hämopoietischem Gewebe in der menschlichen Nebenniere.

Von

H. Gorusen (Kopenhagen, Dänemark).

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 14. Dezember 1942.)

Während extramedulläre Hämopoiese in Form von sog. myeloider Metaplasie in der menschlichen Pathologie eine recht häufige Erscheinung ist, muß das Vorkommen von hämopoietischem Gewebe, außerhalb der Markhöhle der Knochen, und mit einer Struktur, die in allem dem Knochenmark entspricht, — also eine echte Knochenmarksektopie — als selten bezeichnet werden.

Die wohlbekannte myeloide Metaplasie, die ja kein knochenmarksähnliches Gewebe hervorbringt und besonders in Leber, Milz und Lymphknoten auftritt, scheint nur selten die Nebennieren mit einzubeziehen. Eigentümlich ist es, daß die Nebennieren dagegen — zusammen mit dem retroperitonealen und subpleuralen Fettgewebe und dem peripelvinen Fett der Nieren — der Prädilektionsort für das Vorkommen von ektopischem Knochenmark zu sein scheinen.

Im Anschluß an einen Bericht über 2 Fälle von hämopoietischem Gewebe in den Nebennieren soll in dem folgenden eine Übersicht über die früher mitgeteilten, recht wenigen Fällen von derselben Natur wie die hier besprochenen, gegeben werden und die Probleme, die sich an die Ätiologie dieser eigentümlichen, pathologisch-anatomischen Bildungen knüpfen, sowie deren Pathogenese und Beschaffenheit sollen erörtert werden.

*Fall 1.* 44jähr. Frau, die an Embolie der Arteria pulmonalis starb, 12 Tage nach der supravaginalen Amputation des Uterus, der zahlreiche, große Fibrome enthielt. 5 Tage vor dem Tod waren in beiden Beinen Zeichen von Phlebitis vorhanden gewesen. Die Patientin war früher stets gesund und hatte im besonderen keine Anzeichen einer Blutkrankheit aufgewiesen. Sie hatte vor der Operation nicht geblutet. Menses war bis vor 3—4 Mon. vor der Operation regelmäßig und in normaler Stärke vorhanden, während in den letzten 3—4 Mon. vor der Operation Menostase vorhanden war. Hämoglobinprozent kurz vor der Operation 94, Senkungsreaktion 4 mm/1 Std. (weitere Blutuntersuchung wurde nicht vorgenommen).

Bei der Sektion (247/37 Aarhus pathol. Institut) fand man: Embolia arteriae pulmonalis. Thrombophlebitis venarum femoralium. Stasis acuta organorum. Status post laparotomiam cum amputatione supravaginale uteri et appendectomia. Lipoma glandulae suprarenalis dxt.

Im unteren Pol der rechten Nebenniere fand man, umgeben von einer 0,5—2 mm dicken Verbrämung von Rindengewebe, einen  $2,5 \times 1,5 \times 1$  cm großen ovoiden Tumor, der makroskopisch aus Fettgewebe zu bestehen schien. Alle anderen Organe wiesen nichts Besonderes auf. Knochenmark wurde nicht untersucht.

*Mikroskopie* des erwähnten lipomähnlichen Tumors der rechten Nebenniere zeigte: Die periphere Verbrämung variiert sehr in der Dicke und im Aufbau. An den dicksten Stellen zeigt die Rinde den gewöhnlichen Aufbau, wo die Zellen in einer Zona glomerulosa gelagert sind, einer Zona fasciculata und einer mäßig pigmentierten Zona reticularis (Abb. 1), an den dünnsten Stellen besteht die Rinde nur aus einigen wenigen Inseln von Rindenzellen (Abb. 3). In den Schnitten wird nirgends Markgewebe beobachtet. Nur geringer Lipoidgehalt in den Rindenzellen, kein Fettgewebe zwischen den Rindenzellen.

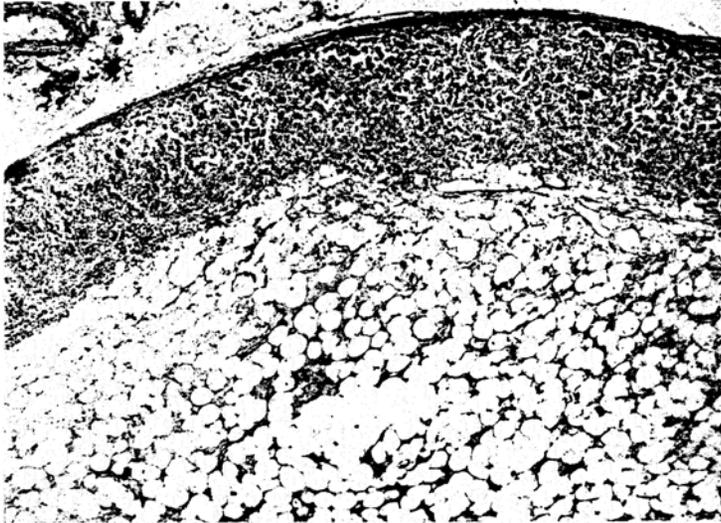


Abb. 1. Nebennierenrinde mit gleichmäßigem Übergang ins Fettgewebe.  $30 \times$  (Fall 1).

Zona reticularis — oder an den dünnen Stellen der Rinde die Rindenzellen — gehen direkt in ein Gewebe über, die das lipomähnliche Gewebe bilden.

Der weitaus größte Teil dieses Gewebes besteht aus reinem Fettgewebe mit dünnen gefäßführenden fibrösen Strängen. Stellenweise findet man zwischen den Rindenzellen und dem Fettgewebe einige dünne Stränge von fibrösem Bindegewebe, aber eine eigentliche Kapsel um das Fettgewebe ist nicht vorhanden, und wie erwähnt, gehen die Reticulariszellen direkt ins Fettgewebe über (Abb. 1 und 2). Keine deutliche Lappenteilung des Fettgewebes.

Der größte Teil des Fettgewebes hat keine Zellinfiltration (Abb. 1), aber an vielen Stellen sieht man eine mehr oder weniger ausgesprochene Infiltration des Fettgewebes mit Lymphocyten und besonders mit unreifen erythrocytären und granulocytären Zellen (Abb. 2), und endlich hat das Fettgewebe recht große Stellen von sehr zellreichem Knochenmark (Abb. 3), mit mehr oder weniger dicken Strängen von Knochenmarkszellen aller Art zwischen den Fettzellen. Die unreifen Blutzellen sind in einem Retikulum gelagert, ganz wie beim Knochenmark und die Verteilung der verschiedenen Zelltypen ist wie beim normalen Knochenmark, etwa 75% Granulocytvorstadien aller Art, etwa 25% Erythroblasten und 1—2% Megacaryocyten.

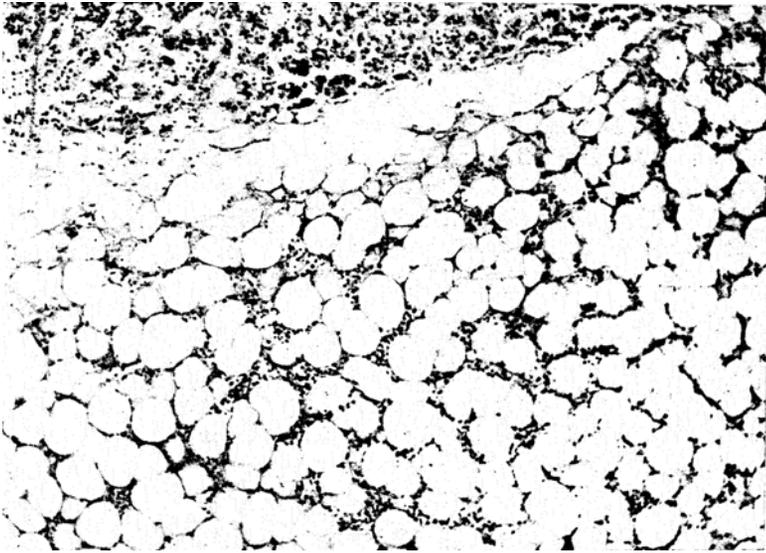


Abb. 2. Nebennierenrinde mit gleichmäßigem Übergang ins Fettgewebe, welches spärliche Hämopoiese aufweist. 90  $\times$  (Fall 1).

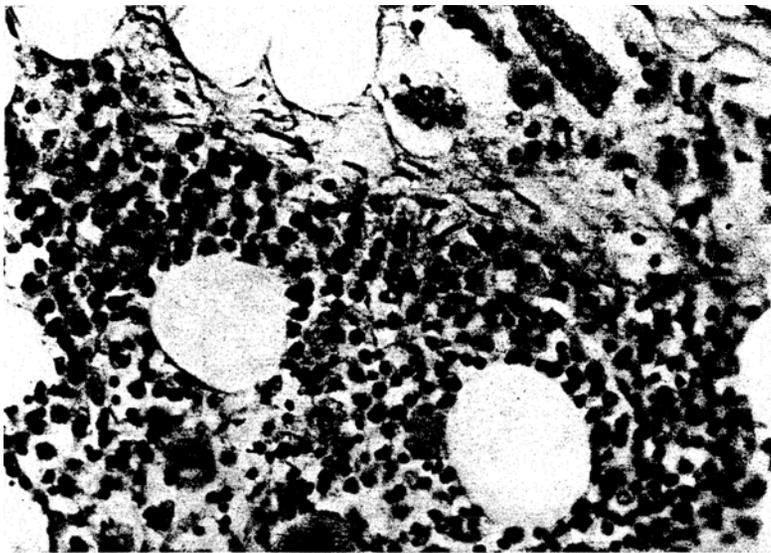


Abb. 3. Zellreiche Partie mit Knochenmarkstruktur von demselben „Tumor“ wie Abb. 1 und 2 (Fall 1). Oben rechts einzelne Rindenzellen, unten links Megakaryocyten. 525  $\times$ .

Die zellreichsten Knochenmarkspartien sind nur von äußerst sparsamen Rindengewebe umgeben (Abb. 3), welches nach und nach in das hämopoietische Gewebe

übergeht und dieses geht wieder teils in die oben erwähnten Fettgewebspartien mit geringer Zellinfiltration über, teils ins Fettgewebe ohne Zellinfiltration. — Nirgends Knochengewebe, keine Kalkausfällungen.

Es wurden leider keine anderen Organe zur Mikroskopie genommen, da die makroskopische Untersuchung des Nebennierentumors keinen Verdacht erweckte, daß es sich um hämopoietisches Gewebe handeln könnte. Es kann also nichts über ein etwaiges Vorkommen von sonstiger extramedullärer Hämopoiese oder über die Verhältnisse des Knochenmarks mitgeteilt werden.

*Epikrise.* Bei einer 44jähr. Frau, die früher nie Anzeichen einer Blutkrankheit oder Blutungsneigung aufgewiesen hatte und die an Embolie nach einer supravaginalen Amputation des myomatösen Uterus, stirbt, findet man in dem unteren Pol der rechten Nebenniere einen lipomähnlichen Tumor, der von einem schmalen Saum von Rindengewebe umgeben ist. Der Tumor besteht hauptsächlich aus Fettgewebe, aber große Teile bestehen aus hämopoietischem Gewebe mit einer Struktur, die in allem dem histologischen Bilde von mittel zellreichem, normalen Knochenmark entspricht.

*Fall 2.* Die andere Kranke war eine 53jähr. Frau. In der Familie keine Fälle von hämorrhagischer Diathese. Sie war bis wenige Jahre vor ihrem Tode stets gesund und hatte im besonderen nie Blutungsneigung aufgewiesen, bis sie in den letzten 2 Mon. vor der Einlieferung fast konstant Metrorrhagien hatte, die oft sehr stark und mit Abgang von Koaglen begleitet war. Menses waren früher regelmäßig, 4 Wochen 6—10 Tage, in den letzten 6—7 Jahren unregelmäßig, mit bis zu 1/2jähr. Zwischenraum, unterbrochen von Perioden mit bis zu 1/2jähr. Perioden natürlicher Menses.

In den letzten 3—4 Tagen vor der Einlieferung hatte sie — in Verbindung mit der Metrorrhagie, die wie oben erwähnt 2 Mon. gedauert hatte — konstante, starke Vaginalblutung.

Bei der Einlieferung fand man einen über faustgroßen knotigen, fibromatösen Uterus. Die Haut zeigte ausgebreitete Sugillationen und zahlreiche Petechien. Sahli 42%, weiße Blutkörperchen 6800, Differentialzählung normal. *Blutplättchen* 16000. Blutungszeit 5—7 Min. *Rumpel-Leedes* Versuch: 50 Petechien/6 cm.

Es wurden 3 Transfusionen gegeben, wonach Sahli 53% und es wurde Röntgenbestrahlung eingeleitet. Im ganzen wurden 2100 r auf 3 Felder auf den Uterus gegeben. Die Vaginalblutung hielt jedoch an, und 14 Tage nach der Einlieferung war Sahli nur 20%. Rote Blutkörperchen: 1,04 Mill., Index col. 0,99, weiße Blutkörperchen: 7480, Differentialzählung: natürlich, keine unreifen Zellen, abgesehen von 3 kernhaltigen roten bei 300 weißen Blutkörperchen. Blutplättchen zeigten an 3 aufeinanderfolgenden Tagen: 29000, 50000, 110000. Blutungszeit 9 Min.

Nun wurde die Milz bestrahlt, im ganzen  $5 \times 125$  r, und es wurde Eisen, Campton und Trombisol verabreicht und im ganzen wurden 9 Bluttransfusionen à 500 ccm gegeben, aber die Vaginalblutung hielt an, und da das Hb nach Sahli sich unter 30% hielt und die Blutplättchen unter 171000, meinte man nicht eine Uterusamputation vornehmen zu können. Die Metrorrhagie hielt an und die Patientin wurde schwächer und starb 2 1/2 Mon. nach der Einlieferung.

Vor dem Tode traten zu keiner Zeit leukämische Blutveränderungen auf.

*Sektion* (49/38 Aarhus pat. Inst.) zeigte: Anaemia organorum mg. gr. Fibromata uteri. Petechii cutis. Hyperplasia follicularis lienis. Hyperplasia medullae ossium. Tumores gland. suprarenalium.

Zahlreiche Fibrome im Uterus, die meisten intramural. Ein einzelnes größeres submuköses Fibrom im unteren Uterinsegment ragt in den Cervicalkanal hinab. Dieser Tumor war an der Oberfläche nekrotisch und wies in dem nekrotischen Teil zahlreiche große gewundene Gefäße auf.

Keine Blutungen an anderen Stellen als an der Haut. Nirgends geschwollene Lymphknoten.

Milz  $14 \times 7 \times 5$  cm. Das Parenchym tief rot, recht fest, mit deutlicher Follikelzeichnung. Keine Infiltrate.

Leber von natürlicher Größe, etwas fettdegeneriert, ohne Infiltrate.

Das Knochenmark im Femur war in seiner ganzen Länge tief dunkelrot.

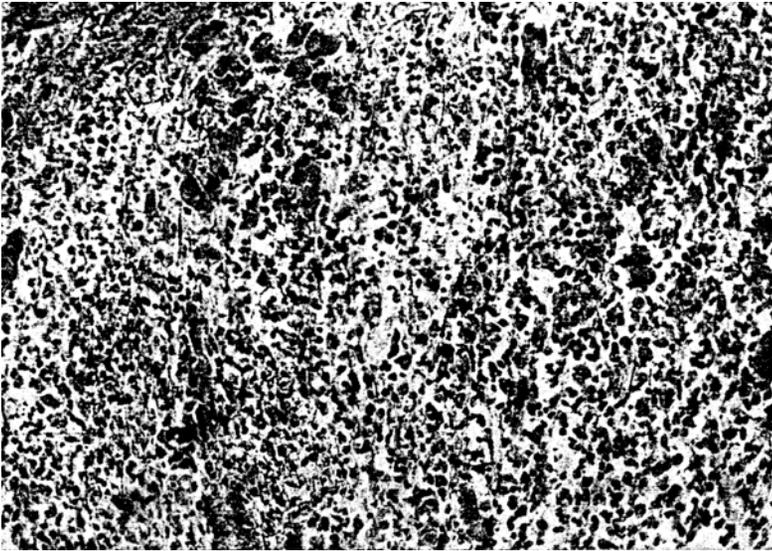


Abb. 4. Nebennierenrinde mit sehr kräftiger Hämopoiese. Verstreute kleinere Gruppen von Rindenzellen in dem hämopoietischen Gewebe. 250  $\times$ . (Fall 2.)

*Nebennieren.* Rechte  $5 \times 3,5 \times 1$  cm groß. Die obere Hälfte des Organs schien ganz natürlich, wogegen die untere Hälfte 1 cm dick war und aus einem weiß-grauen, markartigem Gewebe mit ausgebreiteten tief dunkelroten Partien bestand. Dieses Gewebe, in welchem man kein normales Nebennierengewebe sehen konnte, verlor sich nach und nach nach oben in das normale Nebennierengewebe. Linke  $6 \times 4 \times 1,2$  cm, zeigte nirgends normales Nebennierengewebe, sondern die ganze Nebenniere wurde von einem Gewebe von demselben Aussehen wie die untere Hälfte der rechten Nebenniere, eingenommen.

*Mikroskopische Untersuchung. Uterus:* Typische Fibromyome.

*Nebennieren.* Gewebe von der distalen Hälfte der rechten Nebenniere und Gewebe von der linken Nebenniere zeigen dieselbe histologische Struktur. Stellenweise restieren kleinere Partien von stark hyperämischem Rindengewebe, aber fast überall findet man eine ausgesprochene Verdrängung des Rindengewebes durch unreife Blutzellen. Kleine Gruppen von Rindenzellen liegen verstreut zwischen dichten Mengen von unreifen Blutzellen (Abb. 4). Man beobachtet nirgends in den Schnitten Markgewebe.

Der weitaus größte Teil der unreifen Blutzellen sind Erythroblasten, von denen die meisten basophil oder schwach polychrom sind, und viele Zellen haben ein ganz undifferenziertes Hämocytoblastaussehen (Abb. 5).

An vielen Stellen sieht man jedoch Inseln von Normoblasten, und zwischen den unreiferen Erythroblastformen findet man auch recht bedeutende Mengen diffus verstreuter Normoblasten (Abb. 5). Viele Mitosen in den unreifsten Erythroblastformen (Abb. 5).

Zwischen den Erythroblasten findet man einige wenige Promyelocyten, Myelocyten und Metamyelocyten, dagegen aber keine Megakaryocyten.

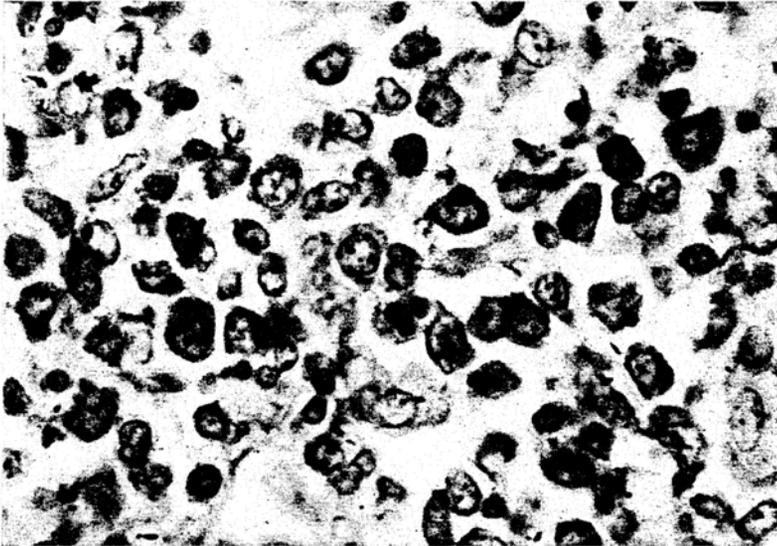


Abb. 5. Lebhaftes Hämopoiese in der Nebennierenrinde. Überwiegend sehr unreife Erythroblasten und hämocytoblastähnliche Zellen. Einzelne Normoblasten, einzelne Myelocyten und Nebennierenzellen. 1000 × (Fall 2).

In nach *Foot* gefärbten Schnitten sieht man ein reichlich entwickeltes feines Netzwerk, und zwischen den unreifen Blutzellen sieht man bleiche Retikulumzellkerne. Sehr starke Hyperämie der Capillaren.

Das die Nebennieren umgebende Fettgewebe ist der Sitz massiver Infiltration mit großen Mengen derselben unreifen Blutelemente, die man in den Nebennieren findet, und man findet hier auch dieselbe Verteilung der Zellen mit deutlich dominierender Erythropoiese.

Weder Nebennieren noch Fettgewebe zeigen an irgendeiner Stelle knochenmarkähnliches Gewebe.

Die *Milz* hat die Struktur bewahrt mit deutlichen Follikeln. Pulpa außerordentlich blutreich, recht zellreich. Ziemlich lebhaft diffuse Erythropoiese, viele basophile Erythroblasten, aber nur wenige Granulocyt-Vorstadien. Diffus in der Pulpa ein Teil Plasmazellen, besonders perivascular.

*Leber*. Stase, Fettdegeneration und reichliches Blutpigment. In den Capillaren und den Portaräumen sparsame Hämopoiese, überwiegend von erythropoietischer Natur. Keine leukämischen Infiltrate.

*Knochenmark* von sternum und femur: Hyperplastisch, enthält nur spärliche Mengen verstreuter Fettzellen. Deutlich erhöhte Erythropoiese, mehr als die Hälfte

aller Zellen sind Erythroblasten. Zahlreiche größere und kleinere Inseln sowohl von Normoblasten als auch von basophilen Erythroblasten. Besonders die Anzahl der letzteren ist deutlich erhöht. Megakaryocyten sind in normaler Menge vorhanden, zeigen keine morphologischen Abnormitäten.

*Epikrise.* Bei einer 53jähr. Frau, die während 5 Monate schwere konstante Metrorrhagien, verursacht durch Uterusmyome und Thrombopenie, hatte, und die stark anämisch, unter Zeichen von hämorrhagischer Diathese stirbt, findet man in beiden, bedeutend vergrößerten, Nebennieren eine excessiv lebhaftere Erythropoiese, mit sehr unreifen Erythroblastformen und spärlicher Granulopoiese, die — fast tumorähnlich — das Nebennierengewebe verdrängt und ebenfalls das perisuprarenale Fettgewebe infiltriert. Milz und Leber zeigen leichte Hämopoiese, besonders Erythropoiese, und das Knochenmark zeigt Hyperplasie auf Grund deutlich erhöhter Erythropoiese.

Der erste Fall bietet demnach ein Beispiel von lokalisierter Hämopoiese — vom Typus wie im Knochenmark — in den Nebennieren, ohne ersichtliche Ursache. Der andere Fall, der als Glied einer universellen myeloiden Metaplasie eine sehr massive Hämopoiese von fast reiner erythropoietischer Beschaffenheit in beiden Nebennieren aufweist, ist durch die Stärke, womit die Hämopoiese in den Nebennieren auftritt, bemerkenswert, während die gleichzeitige extramedulläre Hämopoiese in Leber und Milz nur spärlich ist.

*Zu Fall 1.* Das Vorkommen in den Nebennieren von circumscribten Gewebepartien bestehend aus mehr oder weniger fettreichem hämopoietischen Gewebe von organoïder Struktur wie das Knochenmark, scheint selten zu sein, aber es ist doch eine Anzahl Beobachtungen mitgeteilt worden, die sozusagen alle mit dem eben erwähnten analog sind. In der hierzulande zugänglichen Literatur sind früher auf jeden Fall 35 Beobachtungen von Knochenmarksherden in den Nebennieren mitgeteilt worden<sup>3, 14, 15, 16, 21, 27, 29, 31, 32, 35, 36, 37, 49, 53, 54, 55, 56, 57, 63, 65, 66, 69, 70, 71, 74, 81, 82.</sup>

Weitaus die meisten der früheren Funde sind dem in dem hier erwähnten Fall ganz analog; wie ein „zufälliger“ Sektionsbefund (bei Patienten, die an sehr verschiedenen Erkrankungen starben, die keine extramedulläre Hämopoiese zu bedingen schienen) hat man in der einen Nebenniere, etwas häufiger in der linken als in der rechten Nebenniere, in einzelnen Fällen in beiden Nebennieren<sup>31, 36, 56, 70</sup> mehr oder weniger fettreiche Knochenmarkpartien gefunden, die in der Größe von makroskopisch nicht bemerkbaren Foci bis zu bedeutenden „Tumoren“ von einem größten Diameter von bis zu 5—8 cm<sup>49, 56, 65, 66, 69</sup>, variierten, in einem einzelnen Fall von 12,5 cm<sup>15</sup>).

Diese Knochenmark-, „Tumoren“ kamen etwas häufiger bei Männern als bei Frauen vor, und sie scheinen entschieden den älteren Altersklassen zuzugehören. Bei 25 der Patienten mit derartigen Nebennierenverände-

rungen ist das Alter angegeben: 2 waren zwischen 30 und 39 Jahren, 4 zwischen 40 und 49, 10 zwischen 50 und 59, 4 zwischen 60 und 69 und 3 über 70. Nur 2 der Patienten waren Kinder (bzw. ein neugeborenes Kind<sup>29</sup> und ein Kind von 3 Jahren<sup>21</sup>).

*Makroskopisch* sahen diese „Tumoren“ oft wie Lipome aus, entweder scheinbar nur aus Fettgewebe bestehend — so wie in dem hier erwähnten Fall — oder mit mehr oder weniger dunkelroten Stellen im Fettgewebe und endlich waren einige der „Tumoren“ überall tief dunkelrot.

Gemeinsam für alle die beschriebenen Fälle ist, daß sie die engste Beziehung zur Nebennierenrinde aufwiesen. Sie waren alle von einem dickem oder dünneren Rand von Nebennierenrinde umgeben. Oft schienen sie in der Nebenniere drin zu liegen, von deren Rindenschicht eingeschlossen, aber in einem Teil der Fälle haben sie scheinbar in Rindenadenomen an der Oberfläche der Rinde gelegen. In einem einzigen Fall wurde ein solcher größerer Knochenmarkfocus in einer 2 × 2 × 2 cm großen gestielten accessorischen Nebenniere gefunden, die auf dem Ligamentum hepato-duodenale<sup>27</sup> saß.

*Mikroskopisch* haben sich alle mitgeteilten Fälle ganz wie der hier erwähnte Fall verhalten, nur die Menge der Knochenmarkselemente variierte in den verschiedenen Fällen. Ganz dieselben Eigentümlichkeiten kommen in den Beschreibungen immer wieder vor: ganz gleichmäßiger Übergang von Nebennierenrindenzellen zu Fett- bzw. Fettmarkgewebe, nur hier und da Andeutung einer ganz dünnen Kapsel, aber nie eine gutentwickelte Kapsel, um das hämopoietische Gewebe, keine Lappeneinteilung des fettreichen Gewebes, nur dünne gefäßführende fibröse Stränge darin. Gleichmäßiger Übergang von reinem Fettgewebe zu mehr oder weniger zellreichem hämopoietischen Gewebe von ganz derselben Struktur wie das Knochenmark und mit *all* dessen Elementen, die in einem Verhältnis zueinander auftreten, das den Verhältnissen im Knochenmark entspricht. Häufig enthielten die peripheren Stellen der „Tumoren“ reichliche Mengen Knochenmarkszellen, während die zentralen Stellen aus reinem Fettgewebe bestanden. Ein Teil sind Fälle mit reinem Fettgewebs-„Tumoren“ in den Nebennieren<sup>3, 10, 18, 42, 55, 70, 72, 78, 80</sup>, *ohne* Knochenmarkszellen, aber zum Teil mit mehr oder weniger Rundzellen und oft mit reichlichem Hämosiderin. Diese „Tumoren“, die in der Größe von nur mikroskopisch nachweisbaren bis zu faustgroßen Massen variierten, waren ebenso gelagert wie die erwähnten Knochenmarksherde: umgeben von einer dünnen Nebennierenrindenschale, immer in inniger Beziehung zur Rinde, *ohne* deutliche Kapsel und *ohne* Lappenteilung durch Septa, weshalb sie nicht als echte Lipome angesehen wurden.

Es ist verlockend anzunehmen, daß diese letzterwähnten „Pseudolipome“<sup>78</sup> die zellfreie Variante desselben Prozesses wie die erst erwähnten Knochenmarks-„Tumoren“ sind, so daß die 2 Arten „Tumoren“ einander entsprechen wie gelbes und rotes Knochenmark — und zwischen

den reinen Bildern von bzw. gelbem und rotem Mark findet man alle möglichen Übergangsformen mit größerem oder geringerem Gehalt von Knochenmarkselementen.

Die Nebennieren scheinen demnach folgende 3 Kategorien von Knochenmarks-, „Tumoren“ aufweisen zu können: 1. reine Fettmark-, „Tumoren“, 2. gemischte Formen und 3. „Tumoren“ von fast fettfreiem Knochenmark.

Die Krankheiten, an denen die Patienten mit diesen Knochenmarks-herden und Pseudolipomen in den Nebennieren starben, sind sehr verschiedenartig, und es ist nicht möglich auf Grund von Angaben über die Krankheiten bei diesen Patienten oder der Sektionsbefunde Vermutungen über die Ätiologie dieser merkwürdigen Neubildungen anzustellen, oder sie unter einem gemeinsamen ätiologischen Winkel zu betrachten.

In einem einzelnen der Fälle<sup>15</sup> lag eine diffuse myeloide Metaplasie in der anderen, makroskopisch natürlichen Nebenniere vor, sowie in Leber und Milz. In 2 anderen Fällen<sup>31, 57</sup> besteht die Möglichkeit, daß diese Knochenmarksherde, die in diesen beiden Fällen, in beiden Nebennieren auftraten, ein Glied in einer kompensatorisch extramedullären Hämpoiose waren — wenn auch keine Untersuchung hierüber vorgenommen wurde. In dem ersten dieser 2 Fälle<sup>31</sup> hatte der Patient Knochenmetastasen von einem Krebs der Brustdrüse, in dem anderen Fall<sup>57</sup> litt der Patient an Ostitis fibrosa generalisata.

Bei den anderen Fällen liegen ganz gewiß nur vereinzelte Untersuchungen über das Vorkommen von sonstiger extramedullärer Hämpoiose vor, aber die Erkrankungen, an denen die Patienten litten, erlauben keine berechtigten Vermutungen darüber, ob die beobachteten Knochenmarksherde in den Nebennieren ein Teil einer universellen myeloiden Metaplasie waren.

2 der Fälle aus dem Schrifttum<sup>21, 32</sup>, sind vielleicht von anderer Art als alle die übrigen, da in diesen beiden Fällen *Knochen* in Verbindung mit Knochenmark in den Nebennieren gefunden wurde. In dem einen dieser Fälle<sup>21</sup> wurden bei einem 3jährigen Mädchen in beiden Nebennieren verbreitete Verkalkung mit Knochenbildung und Knochenmark gefunden — vermutlich ein Folgezustand nach Blutungen bei der Geburt. Nach *Kudlich*<sup>37</sup> sollen Knochen- und Knochenmarksbildungen in den Nebennieren nach geburtstraumatischen Blutungen gut bekannt sein, aber nach der Literatur sonst zu urteilen, scheinen derartige Nebennierenveränderungen kaum gut bekannt zu sein, indem außer den oben genannten Fällen keine anderen dieser Art berichtet zu sein scheinen. *Knochenbildung* in den Nebennieren als Folgezustand nach Blutungen wird jedoch von anderen<sup>29, 34</sup> angegeben, und in heterotop neugebildeten Knochen kann ja — wie unten erwähnt — recht häufig Knochenmark auftreten.

In dem anderen dieser 2 Fälle<sup>82</sup> wurden bei einem 43jährigen Mann mit weit verbreiteter Tuberkulose, u. a. auch doppelseitiger Nebennierentuberkulose, in der einen Nebenniere Kalk und Knochengewebe und in dem letzteren Knochenmark gefunden.

Es scheint natürlich, bei Fällen wie diesen beiden, die Knochenmarksneubildung im Verhältnis zur Knochenbildung als sekundär anzusehen, die wohl in beiden Fällen eine Folge von chronisch produktiven Entzündungsprozessen war. Es ist wohlbekannt, daß in neugebildeten Kalk und Knochengewebe rotes Knochenmark gebildet wird, sowohl unter physiologischen Verhältnissen, wie z. B. in dem verknöcherten Schilddknorpel<sup>15, 52</sup>, wie auch bei pathologischen Verhältnissen (in verkalkten Plaques in der Aorta<sup>11, 20, 21</sup>, in Verknöcherungen in Dura mater<sup>20, 52</sup>, in Herzklappen, Lymphknoten, Tonsillen, Lungen, Pleurae, Gland. thyreoidea, Muskeln und in der Chorioidea des Auges (bei Tuberkulose)<sup>20, 21, 39, 40, 62</sup>.

In einem einzigen früher mitgeteilten Fall<sup>65</sup> fand man um einen  $8 \times 5 \times 3$  cm großen Knochenmarks-, „Tumor“ in der einen Nebenniere reichliche Kalkausfällungen, aber kein Knochengewebe. In allen anderen mitgeteilten Fällen, einschließlich dem obenerwähnten, fand man weder Kalk noch Knochen in Verbindung mit dem Knochenmark. Ob aber ein prinzipieller Unterschied zwischen den Fällen mit oder ohne Knochen bzw. Kalk, besteht, darüber kann nichts bestimmtes ausgesagt werden, solange die Ätiologie dieser merkwürdigen Neubildungen so dunkel ist, wie dies noch immer der Fall ist.

In 2 Fällen des Schrifttums<sup>36, 71</sup> traten Knochenmarksherde von dem beschriebenen Typus in — scheinbar genuin — atrophischen Nebennieren auf, in dem einen Fall<sup>36</sup>, der eine Atrophie aller endokrinen Drüsen aufwies, in beiden Nebennieren, aber sonst scheinen diese Knochenmarksfoei in keinem Fall mit Erkrankungen der Nebennieren kombiniert gewesen zu sein, abgesehen von dem erwähnten Fall von Nebennierentuberkulose<sup>82</sup>.

In verschiedenen Fällen hat man ausgebreitete frische Blutungen in diesen Knochenmarksherden in den Nebennieren gefunden, und da einzelne der Patienten mit Blutungen in diesen merkwürdigen Nebennieren-, „Tumoren“ plötzlich starben, hat man von verschiedener Seite<sup>3, 66, 69</sup> die Möglichkeit erörtert, daß Blutungen dieser „Tumoren“ plötzlich dadurch den Tod verursachen könnten, daß die Blutung direkt, oder die plötzliche Volumenerhöhung des „Tumors“, auf Grund der Blutung eine Nebennierenmarkirritation mit erhöhter Adrenalinproduktion zur Folge haben könnte. In den Fällen, bei denen diese Todesursache angenommen wird, scheinen die übrigen Sektionsbefunde jedoch gut das Eintreten des Todes erklären zu können. Wie erwähnt, wurden in mehreren Fällen bei Patienten, die nicht plötzlich starben, recht ausgebreitete Blutungen in diesen Knochenmarks-, „Tumoren“ beobachtet.

In einem einzelnen der referierten Fälle<sup>56</sup>, der in der einen Nebenniere einen solchen größeren Knochenmarks-, „Tumor“ aufwies, waren zweifelhafte Anzeichen für Morbus Addisonii vorhanden, aber die Symptome waren sehr schwach, und die andere Nebenniere zeigte reichliches intaktes Rindengewebe, es ist also kaum wahrscheinlich, daß ein Morbus Addisonii vorgelegen hat. Keiner der übrigen mitgeteilten Fälle scheint die geringsten klinischen Symptome aufgewiesen zu haben.

Über die Ätiologie und Pathogenese dieser merkwürdigen Knochenmarksektopen in den Nebennieren kann man nur Vermutungen haben, etwas Sicheres weiß man nicht.

Wie erwähnt, wurde in einem der Fälle gleichzeitig universelle myeloide Metaplasie<sup>15</sup> gefunden, und in 2 anderen Fällen hat, wie erwähnt, möglicherweise generalisierte extramedulläre Hämopoiese<sup>31, 37</sup> vorgelegen, aber bei allen anderen Fällen deutet, wie bemerkt, nichts darauf hin, daß es sich um kompensatorische Prozesse gehandelt haben sollte.

In 2 Fällen trat das Knochenmark in Verbindung mit Knochengewebe<sup>21, 82</sup> auf, das in diesen Fällen als Folge von bzw. Blutung und Tuberkulose entstanden zu sein scheint, und in dem Falle mit Kalkausfällungen beim Knochenmark<sup>65</sup> kann möglicherweise auch die Rede von einem Folgezustand nach Blutung sein.

Ätiologisch gesehen, steht man allen anderen Fällen völlig unwissend gegenüber.

Die Theorien, die man in Bezug auf die Pathogenese und Ätiologie dieser eigentümlichen Neubildungen aufgestellt hat, sind, — abgesehen davon, daß sie 1. kompensatorische hämopoietische Phänomene<sup>3, 35</sup> oder 2. Folgezustände nach chronischer Entzündung<sup>21, 22, 82</sup>, eventuell als Folge nach Blutung<sup>21, 37</sup> sein sollen, folgende —: 3. Reste oder Weiterentwicklung von dislociertem Knochenmark („Keimversprengung“)<sup>3, 35, 54</sup>, 4. „Entwicklungsstörungen“<sup>18, 49, 59, 65</sup>, 5. Proliferate von eingewanderten Knochenmarkszellen<sup>35</sup>, 6. persistierendes hämopoietisches Gewebe von embryonaler Hämopoiese in den Nebennieren<sup>74</sup>, 7. Resultat von autochtoner Proliferation der Retikulumzellen der Nebennieren<sup>53, 56, 57, 58, 70, 71</sup>, 8. genetische Beziehung zu Rundzellofoci<sup>3, 56, 57, 58, 70, 71</sup> oder 9. Fettzellen in der Nebennierenrinde<sup>53, 65</sup>.

Wie oben erwähnt, scheinen nur ganz wenige dieser Knochenmarks-„Tumoren“ als kompensatorische Prozesse aufgefaßt werden zu können, und nur bei einzelnen scheint chronische Entzündung die Ursache zu sein.

Theorie 3 und 4 sind rein hypothetische Postulate, die auf unbestimmte unklare Vorstellungen basiert sind. Theorie 5 kann vermutlich abgewiesen werden, da unreife Knochenmarkselemente kaum — wie früher angenommen wurde — emigrieren können.

Die anderen Theorien erfordern etwas genauere Besprechung. Nach Theorie Nr. 6 sind diese Knochenmarksfoci Reste von fetaler Hämopoiese in den Nebennieren. Blutbildung in den Nebennieren im fetalen Leben wird ganz kurz von einigen Verfassern<sup>2, 25, 53, 58</sup>, ohne Hinweis auf ein bestimmtes Untersuchungsmaterial, erwähnt. Andere leugnen das Vorhandensein von fetaler Hämopoiese in den Nebennieren, und in den gewöhnlichen Handbüchern<sup>1, 9, 18, 34, 48</sup> liegt nichts über fetale Blutbildung in den Nebennieren vor.

Um Aufschluß darüber zu erhalten, ob die fetale Nebenniere an der Hämopoiese beteiligt ist, habe ich die Nebennieren von 50 Feten und Neugeborenen untersucht (6 Feten 4—15 cm, 30 Feten und zu früh geborene Kinder (30—50 cm lang, 670—2900 g), 12 ausgetragene Kinder und 2 ein Monat alte Kinder).

Nur bei einem einzigen dieser Fälle (ausgetragenes, maceriertes Kind) fand man deutliche Hämopoiese, mit reichlichen Mengen Granulocytovorstadien und Erythroblasten in den Capillaren der Nebennierenrinde, besonders in der Zona reticularis beim Übergang zum Mark. Bei 22 der Feten und Kinder — zuerst bei einem 15 cm langen Embryo — wurde äußerst spärliche Hämopoiese gefunden, vom Typus wie oben angegeben, aber nur andeutungsweise hier und da. In keinem der Fälle wurden in der Rinde Megacaryocyten oder knochenmarksähnliches Gewebe beobachtet, auch keine Fettzellen oder Rundzellenherde.

Die Nebennieren scheinen demnach nur in geringem Grade an der fetalen Hämopoiese teilzunehmen, aber sie *können* also während des Fetallebens Blutzellen produzieren.

In dem die Nebennieren umgebenden Fettgewebe wurde nur bei 4 der untersuchten Feten und Kinder spärlich verstreute Hämopoiese gefunden, dagegen trat in Lymphknoten direkt in der Umgebung der Nebennieren in den 5 Fällen, in denen solche Lymphknoten gefunden wurden, deutliche Hämopoiese auf.

Der Umstand, daß die Nebennieren während des Fetallebens hämopoietisch aktiv sein *können*, ist sicher von entscheidender Bedeutung für die Pathogenese der erwähnten Knochenmarksherde in den Nebennieren von Erwachsenen, wenn man auch hierdurch keinerlei Erklärung des Problems erhält: *warum* entstehen diese circumscribten Neubildungen von regulärem Knochenmark in den Nebennieren?

Theorie Nr. 7 — nach der die Knochenmarks-„Tumoren“ in den Nebennieren autochthone Proliferationen der retikulo-endothelialen Elemente der Nebennieren sind — ist ohne Zweifel richtig. Sie ist die einzig plausible Hypothese in bezug auf die Pathogenese, indem es unwahrscheinlich erscheint, daß andere Elemente als die Retikulumzellen in stande sein könnten, in Richtung Knochenmarkselemente zu differenzieren. Aber dem Problem in bezug auf die Ätiologie ist man dadurch nicht näher gekommen.

Die Wand der Nebennierencapillaren besteht nach neueren Untersuchungen<sup>29, 48</sup> teils aus Endothelzellen, teils aus Makrophagen, die ebenso wie die Kupferzellen der Leber gelagert sind, Retikulinfibrillen zeigen und im Besitze der Eigenschaften von retikulo-endothelialen Elementen sind. Diese „lining cells“ haben zweifellos omnipotente mesenchymale Differenzierungsmöglichkeiten, und die Hämopoiese in den Nebennieren geht ohne Zweifel von ihnen aus.

Dann wurde von verschiedener Seite<sup>3, 56, 57, 58, 70, 72</sup> angenommen, daß die Knochenmarksherde in den Nebennieren in genetischer Relation zu den recht häufig in den Nebennieren vorkommenden größeren oder kleineren Rundzellinfiltraten (Theorie 8) stehen sollten. *Paunz*<sup>59</sup> hat bei Erwachsenen in 17% von 500 untersuchten Fällen eines nicht ausgesuchten Sektionsmaterials Rundzellinfiltrate in den Nebennieren, besonders

beim Übergang zwischen Mark und Rinde, gefunden. Die Rundzelleninfiltrate wurden besonders bei Patienten mit akuten Infektionen gefunden, bei Lues, Nierenerkrankungen, Carcinomen und verschiedenen Stoffwechselkrankheiten, und sie wurden als eine unspezifische Reaktion auf verschiedene Reize aufgefaßt.

In einzelnen Fällen wird das Vorkommen von Rundzellenfoci in Nebennieren erwähnt, die Knochenmarksherde enthielten, und sowohl *Paul*<sup>56-58</sup> als auch *Soos*<sup>70-72</sup> meinen, daß Rundzellen- und Knochenmarksherde als verschiedene, aber beigeordnete Ausdrücke für toxische Einwirkungen des retikulo-endothelialen Apparates der Nebennieren, vielleicht als Reaktionen auf Nekrosen von Rindenzellen<sup>72</sup> anzusehen sind.

Der Gedanke, daß die Rundzelleninfiltrate Stammzellenhaufen repräsentieren sollten, die in Richtung Knochenmark differenzieren können, ist, in anbetracht von *Maximows*<sup>47</sup> Nachweis von den Hämocytoblasteneigenschaften der „Lymphocyten“ nicht unwahrscheinlich.

Außerdem wurde auch noch erörtert, ob eine genetische Beziehung zwischen dem Auftreten von Fettzellen und Knochenmarkszellen in der Nebennierenrinde besteht (Theorie 9).

Im allgemeinen zeigt Fettgewebe ja eine recht intime Beziehung zur Hämopoese<sup>33, 79</sup>: im Fetalleben ist ausgebreitete Hämopoese im Fettgewebe<sup>28, 79</sup> vorhanden, ebenso in einem gewissen Grade bei Neugeborenen<sup>17, 24, 44</sup>. Bei pathologischen Verhältnissen ist die Hämopoese im Fettgewebe gut bekannt (s. unten), besonders im Sinusfett der Nieren und in dem retroperitonealen und retropleuralen Fettgewebe, und das Knochenmark zeigt ja, wie *Oberling*<sup>53</sup> so treffend sagt, während des ganzen Lebens „un balancement“ zwischen myeloidem Gewebe und Fettgewebe.

Fettzellen — oft in Verbindung mit Rundzellenherden — kommen recht häufig zwischen den Zellen<sup>23, 72</sup> der Nebennierenrinde vor, entweder isoliert oder in Haufen von 15—30 Zellen, besonders in den älteren Altersklassen, nie bei Kindern, und nur äußerst selten bei jungen Menschen und wie erwähnt, findet man auch ab und zu größere oder kleinere „Pseudolipome“.

Das, was die erwähnten hämopoietischen Herde in den Nebennieren so wesensverschieden von den extramedullären hämopoietischen Herden in anderen Organen macht und ihnen das vollständig knochenmarksähnliche Aussehen gibt, ist ja gerade das Fettgewebe, und man hat auch die Neubildung von Fettgewebe in der Nebennierenrinde — hierunter auch die erwähnten Pseudolipome — als eine Differenzierung des Retikels in Richtung von Blutbildung<sup>58</sup> angesehen, oder als eine dem Knochenmark gleichgestellte Folge von toxischer Einwirkung auf die Nebenniere<sup>58, 72</sup> oder endlich als Reste von Knochenmarksherde, deren myeloide Elemente geschwunden sind<sup>58</sup>.

Man weiß nichts absolut Sicheres über die Ätiologie und Pathogenese dieser eigentümlichen Neubildungen, aber es ist das natürlichste, sie als

autochthone Proliferationen aufzufassen, die vom Retikulum der Nebenniere unter irgendeiner irritativen Einwirkung auf dieses hervorgegangen sind (Blutungen? Nekrosen? Entzündungsherde? Anoxämie?). Diese Ansichten werden auch von *Ssysojevs*<sup>73</sup> experimentellen Arbeiten unterstützt, bei denen gezeigt wird, daß Fremdkörper (Celloidinstreifen), die in der Nebennierenrinde angebracht werden, Anlaß zur Hämopoiese in dem umgebenden Rindengewebe geben.

Die Nebenniere scheint das einzige Organ zu sein, in dem derartige Herde von regulärem Knochenmark vorkommen können. In Milz und Leber, die ja viel häufiger und stärker als die Nebennieren extramedulläre Hämopoiese aufweisen, scheinen derartige Neubildungen unbekannt. Das einzige Gewebe, in dem sonst ektopisch reguläres Knochenmark auftreten kann — abgesehen von den oben erwähnten Fällen in Anschluß an Knochenneubildung — scheint Fettgewebe zu sein, und hier fast ausschließlich im Retroperitoneal-<sup>6, 8, 19, 30, 37, 38, 43, 60</sup> und Retropleuralraum<sup>61, 64, 68</sup> und im Hilusfett der Niere<sup>7, 27, 50, 76, 77</sup>, wo die Hämopoiese experimentell durch Unterbindung der Nierengefäße<sup>67, 46, 47</sup> hervorgerufen werden kann, oder durch Ureterunterbindung<sup>41</sup>, ebenso wie hier während des Fetallebens Hämopoiese stattfindet<sup>50</sup>.

Das Knochenmarksgewebe tritt an diesen Stellen als größere oder kleinere, bis zu faustgroße, dunkelrote Massen auf.

Während es, wie erwähnt, eine Ausnahme ist, daß Knochenmarksherde in den Nebennieren von kompensatorischer Beschaffenheit sind, sind sozusagen alle die hier erwähnten Knochenmarksektopen im Fettgewebe deutliche kompensatorische Phänomene (in Fällen von Anämia perniciosa, unklaren Anämien, Kinderanämien, Marmorknochenkrankheit, hämolytischer Ikterus, Krebsmetastasen usw.). Nur bei ganz vereinzelt dieser Fälle<sup>6, 68</sup> scheint es zweifelhaft, ob sie von kompensatorischer Natur waren, also im großen ganzen scheinen die erwähnten circumscribten Knochenmarksherde von nichtkompensatorischer Natur in den Nebennieren ohne sichere Analogien innerhalb der pathologischen Anatomie zu sein.

*Zu Fall 2.* Der andere referierte Fall ist in sofern weit weniger interessant als die pathogenetischen und ätiologischen Verhältnisse hier viel klarer zu liegen scheinen. Das eigentümliche bei diesem Fall ist nur der Stärkegrad, womit die Hämopoiese — die fast nur von rein erythropoietischer Natur ist — in den *Nebennieren* auftritt, während die extramedulläre Hämopoiese in Milz und Leber als bescheiden bezeichnet werden muß. In diesem Falle hat man in der tiefen Anämie, die durch Blutung auf Grund von Thrombopenie und Uterusfibromen verschuldet ist, eine naheliegende Erklärung für die extramedulläre, kompensatorische Hämopoiese und Knochenmarkshyperplasie, und es erscheint ganz natürlich, daß die Erythropoiese in und außerhalb des Knochenmarks so kräftig ist.

Sehr bemerkenswert ist doch die äußerst massive, fast tumorartige Erythroblastproliferation in beiden bedeutend vergrößerten Nebennieren und in das sie umgebende Fettgewebe hinein. Möglicherweise kann der Umstand, daß die Nebennieren in diesem Falle die Organe waren, die die stärkste extramedulläre Hämopoiese zeigten, dadurch erklärt werden, daß man Röntgenbestrahlungen auf die Milz gegeben hatte, wodurch die Hämopoiese in dieser — und vielleicht auch in der Leber? — reduziert worden sein kann.

Bei Menschen kann bei schweren Anämien, bei perniziösen und allen anderen, bei Knochenmarkscarcinosis, diffuser Osteosklerose, Polycythämia, verschiedenen Infektionen, Hydrops congenitus usw. (Übersicht z. B. bei *Lang*<sup>39, 40</sup>) extramedulläre diffuse Hämopoiese in der Milz, Lymphknoten, Leber, Thymus, Nieren, Pankreas und Nebennieren sowie überall im Bindegewebe und Fettgewebe auftreten — kurz gesagt in sehr großen Teilen des mesenchymalen Gewebes des Organismus. Abgesehen von den erwähnten pathologischen Zuständen tritt extramedulläre Hämopoiese im Fetalleben und in der ersten Lebenszeit des Kindes auf (Übersicht z. B. bei *Bertelsen*<sup>4</sup>) sowie in bestimmten Tumoren<sup>12, 26, 51, 75</sup>, besonders in Hämangiomen, und recht oft in Hoden und Nebenhoden in allen Altern<sup>83</sup>.

Am frühesten und stärksten tritt die extramedulläre Hämopoiese bei pathologischen Verhältnissen in Milz, Leber und Lymphknoten auf, den Organen, die vor allen die extramedullären Blutbildungsstätten im Fetalleben darstellen, aber im frühen Fetalleben (5. Woche)<sup>1</sup> ist ja alles mesenchymale Gewebe blutbildend, und bei pathologischen Verhältnissen kann sozusagen dieser ganze mesenchymale Apparat zur Hämopoiese mobilisiert werden — wahrscheinlich durch autochthone Proliferation von undifferenzierten omnipotenten mesenchymalen Elementen, die überall im Mesenchym liegen.

Diese wohlbekannte myeloide Metaplasie gibt jedoch sozusagen nie Anlaß zur Bildung von Gewebe mit einer Struktur wie das Knochenmark, auf jeden Fall nicht in den Organen, besonders scheinen in diesen nie Fettzellen zusammen mit unreifen Blutzellen aufzutreten. Man sieht nur verstreute Inseln von unreifen granulierten Elementen, von Erythroblasten und von Megakaryocyten, extra- und namentlich intravaskulär diffus in den Organen. Im Gegensatz zu den Organen kann man dagegen, wie erwähnt, im Fettgewebe kompensatorische Foci von typischem Knochenmark beobachten.

Mitteilungen über Beobachtungen einer so starken Hämopoiese in den Nebennieren wie in dem referierten Fall 2 habe ich nicht finden können.

Die Nebennieren scheinen nur eine geringe hämopoietische Aktivität aufzuweisen, wenn generalisierte extramedulläre Hämopoiese vorliegt. In der Literatur über extramedulläre Hämopoiese wird die Hämopoiese

in den Nebennieren nur sehr selten und sehr wenig erwähnt, vielleicht weil nur selten Untersuchungen der Nebennieren in diesem Zusammenhange vorgenommen werden, aber eher noch, weil in den Nebennieren tatsächlich nur selten diffuse Hämopoiese vorkommt. In einigen wenigen Fällen von weit verzweigten Knochenmetastasen von Prostata- und Mammakrebs habe ich die Nebennieren untersucht, sie wiesen jedoch nicht die geringste Hämopoiese auf, obwohl in Milz und Leber lebhaft myeloide Metaplasie beobachtet wurde.

In der Literatur über experimentell hervorgerufene myeloide Metaplasie wird die Hämopoiese in den Nebennieren<sup>39, 40, 73</sup> von einzelnen Verfassern als Glied einer universellen myeloiden Metaplasie nach Einwirkung verschiedener toxischer Stoffe (Phenylhydrazin, Pyrogallol, verschiedene Vaccine usw.) auf den Organismus und als ein lokales Phänomen nach dem Einlegen von sterilen Fremdkörpern<sup>73</sup> in die Nebennieren erwähnt.

In den Nebennieren *kann* demnach Hämopoiese im Fetalleben und auch später stattfinden, ein Verhältnis, das wie früher erwähnt, vermutlich seine wichtigste Ursache darin hat, daß die mesenchymal angelegte Nebennierenrinde retikulo-endotheliale Elemente enthält.

Um einen Einblick zu gewinnen, in welchem Grade die Retikulumzellen der Nebennierenrindencapillaren die Eigenschaften aufweisen, die die Elemente des retikulo-endothelialen Systems charakterisieren, habe ich bei einigen Kaninchen Vitalfärbung des retikulo-endothelialen Systems mit Tusche oder Thorotrast vorgenommen und es zeigt sich ganz regelmäßig, daß die Anzahl farbstoffhaltiger Elemente in den Nebennieren — selbst nach Injektionen mit bedeutenden Mengen Farbstoff — ganz gering ist und weit hinter den Veränderungen in Milz, Leber, Lymphknoten und Knochenmark zurücksteht.

Auch in bestimmten, früher veröffentlichten<sup>5</sup>, später weiter ausgebauten Untersuchungen<sup>5a</sup> über die Relation zwischen Antistoffen und Plasmazellen habe ich beobachtet, daß die Nebennieren nur in sehr geringem Grad und fast nur bei Tieren mit bedeutenden Antistoffkonzentrationen Plasmazellproliferation aufweisen, mit der sozusagen der ganze retikulo-endotheliale Apparat sonst reagiert.

Diese Beobachtungen, daß die retikulo-endothelialen Elemente der Nebennieren im allgemeinen nur in geringem Grade die Zeichen von Aktivität aufweisen, die so charakteristisch für die Zellen des retikulo-endothelialen Systems sind, und erst bei sehr starken Einwirkungen beeinflußt werden, ist vielleicht ein Ausdruck dafür, daß die retikulo-endothelialen Zellen der Nebenniere als „Reservekräfte“ erst dann in Funktion treten, wenn sehr große Anforderungen an das retikulo-endotheliale System gestellt werden — vielleicht weil die Retikulumzellen in den Nebennieren im allgemeinen ganz andere Aufgaben als das Retikulum in anderen Organen haben.

Die geringe hämopoietische Aktivität in den Nebennieren bei universeller myeloider Metaplasie stimmt vielleicht zu der Beobachtung, daß das retikulo-endotheliale System in den Nebennieren im allgemeinen nur geringe Mitwirkung aufweist, wenn mäßige Forderungen an den retikulo-endothelialen Apparat gestellt werden, und die ungewöhnlich starke Hämopoiese in den Nebennieren in dem referierten Fall 2 könnte dadurch erklärt werden, daß in diesem Fall außerordentlich große Forderungen an Blutbildung für den Organismus gestellt wurden, so daß das retikulo-endotheliale System als „Reservekraft“ mobilisiert wurde — vielleicht doch auch als Kompensation für die offenbar versagende extramedulläre Hämopoiese in Milz und Leber, wo die Hämopoiese, wie erwähnt, möglicherweise durch die Röntgenbestrahlung der Milz niedergehalten wurde.

### Ergebnisse.

Werden die Hauptpunkte der hier angeführten Beobachtungen und Betrachtungen zusammengefaßt, so sieht man, 1. daß die Nebenniere offenbar das einzige von allen Organen ist, in denen man größere oder kleinere circumscripte Herde von rotem, gelbem oder gemischtem Knochenmark finden kann, die in der Nebennierenrinde eingelagert sind. Diese Knochenmarksherde scheinen nicht von kompensatorischer Natur zu sein, sie scheinen sozusagen nie bei universeller myeloider Metaplasie aufzutreten. Es scheint nicht möglich, eine ausreichende Erklärung für das Auftreten dieser eigentümlichen Bildungen zu geben, aber es ist natürlich, sie als Proliferationsprodukte des Retikulums der Nebenniere als Folge von verschiedenen irritativen Einwirkungen (Blutungen, Anoxämie usw.) zu betrachten. 2. die Nebennieren nehmen nur in geringem Grade an der fetalen Hämopoiese teil. 3. im allgemeinen nehmen die Nebennieren nur in geringem Grad an kompensierender universeller myeloider Metaplasie teil, aber 4. in den Nebennieren kann in seltenen Fällen eine äußerst massive, fast tumorartige Hämopoiese als Glied einer universellen myeloiden Metaplasie auftreten.

### Zusammenfassung.

Bei einer 44jährigen Frau, die an Embolie nach Uterusamputation wegen Uterusmyomen starb, zeigte sich als „zufälliger“ Sektionsbefund in der rechten Nebenniere ein lipomähnlicher Tumor mit einem Durchmesser von etwa 2 cm. Die mikroskopische Untersuchung ergab, daß der „Tumor“, der von Nebennierenrinde umgeben war, teilweise aus Fettgewebe bestand, teilweise aus Gewebe von knochenmarksähnlichem Bau.

Es sind bisher im Schrifttum mindestens 35 ähnliche Beobachtungen mitgeteilt worden. Derartige Knochenmarksherde in den Nebennieren scheinen nicht von kompensatorischer Natur zu sein, sie müssen als lokale Reaktionen der retikulo-endothelialen Zellen der Nebennieren auf

verschiedene Reizungen (Blutungen ? Nekrosen ? Anoxämie ?) aufgefaßt werden.

Die Nebennieren scheinen die einzigen Organe zu sein, in denen derartige Knochenmarksherde auftreten.

Im Anschluß an den Bericht über einen Fall von sehr starker Hämopoese in beiden Nebennieren bei einer stark ausgebluteten Kranken mit Thrombopenie und Uterusmyomen wird das Schrifttum über Hämopoese in den Nebennieren als Glied einer universeller myeloider Metaplasie besprochen.

Die Nebennieren scheinen im allgemeinen nur in geringem Grade an universeller myeloider Metaplasie teilzunehmen, ebenso wie es durch Untersuchungen der Nebennieren von 50 Feten und Neugeborenen gezeigt wird, daß die Nebennieren nur in ganz geringem Grade an der fetalen Hämopoese teilnehmen.

#### Literatur.

- <sup>1</sup> *Arey, L. B.*: Developmental Anatomy. Philadelphia & London 1935. —  
<sup>2</sup> *Aschoff, L.*: Schweiz. med. Wschr. 1935 I, 193. — <sup>3</sup> *Barton, H.*: Virchows Arch. 294, 139 (1935). — <sup>4</sup> *Bertelsen, A.*: Diss. Kopenhagen 1938. — <sup>5</sup> *Bjørneboe, M.* u. *H. Gormsen*: Klin. Wschr. 1941 I, 314. — Nord. Med. (schwed.) 9, 891 (1941). —  
<sup>5a</sup> *Bjørneboe, M.* u. *H. Gormsen*: Acta path. scand. (Københ.) (im Druck befindlich).  
<sup>6</sup> *Blaisdell, J. L.*: Arch. Path. 16, 643 (1933). — <sup>7</sup> *Brannan*: Bull. Hopkins Hosp. 41, 104 (1927), zit. nach *Blaisdell*. — <sup>8</sup> *Brian, O.*: Virchows Arch. 186, 258 (1906).  
<sup>9</sup> *Broman, I.*: Normale und abnorme Entwicklung des Menschen. Wiesbaden 1911.  
<sup>10</sup> *Brüchanow, N.*: Z. Heilk. 20, 39 (1899). — <sup>11</sup> *Bunting, H.*: J. of exper. Med. 8, 365 (1906). — <sup>12</sup> *Burkhardt, L.*: Zbl. Path. 69, 116 (1938). — <sup>13</sup> *Chievitz, J. H.*: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1882, 263. — <sup>14</sup> *Collins, D. C.*: Amer. J. Path. 8, 97 (1932). — <sup>15</sup> *Dum, C. van*: Inaug.-Diss. Amsterdam 1924. Zit. nach *Omelskyj*<sup>55</sup>. —  
<sup>16</sup> *Dieckmann, H.*: Virchows Arch. 239, 451 (1922). — <sup>17</sup> *Dieterich, H.*: Arch. klin. Chir. 134, 166 (1925). — <sup>18</sup> *Dietrich, A. u. H. Siegmund*: In *Henke-Lubarschs Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. 8, S. 951. Berlin 1926. — <sup>19</sup> *Domarus, A. v.*: Klin. Wschr. 1940 I, 542. — <sup>20</sup> *Freudenstein, M.*: Frankf. Z. Path. 2, 591 (1909). — <sup>21</sup> *Gierke, E.*: Beitr. path. Anat. (Suppl.) 7, 311 (1905). —  
<sup>22</sup> *Goldzieher, M. A.*: The Adrenals. London 1929. — <sup>23</sup> *Gossmann, H. P.*: Virchows Arch. 265, 137 (1927). — <sup>24</sup> *Gruber, G. B.*: Z. Kinderheilk. 30, 336 (1921). — <sup>25</sup> *Hartjall, S. J.* and *M. J. Stewart*: J. of Path. 37, 455 (1933). — <sup>26</sup> *Heine, J.*: Frankf. Z. Path. 49, 230 (1936). — <sup>27</sup> *Herzenberg, H.*: Virchows Arch. 239, 145 (1922). —  
<sup>28</sup> *Hett, J.*: Z. Zellforsch. 28, 83 (1938). — <sup>29</sup> *Hirschfeld, V.*: Zit. nach *Collins*. —  
<sup>30</sup> *Hofstätter* u. *Schnitzler*: Arch. klin. Chir. 140, 567 (1926). — <sup>31</sup> *Hopf, K.*: Inaug.-Diss. München 1913. — <sup>32</sup> *Jedlicka, V.*: Ref. J. amer. med. Assoc. 35, 236 (1925). —  
<sup>33</sup> *Jordan, H. E.*: Anat. Rec. 59, 461 (1934). — <sup>34</sup> *Kaufmann, E.*: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 7. u. 8. Aufl. Berlin u. Leipzig 1929. —  
<sup>35</sup> *Knabe, K.*: Zbl. Path. 43, 57 (1928). — <sup>36</sup> *Kreibitz, W.*: Frankf. Z. Path. 36, 668 (1928). — <sup>37</sup> *Kudlich, H.*: Zbl. Path. 62, 83 (1935). — <sup>38</sup> *Laas, E.*: Frankf. Z. Path. 52, 99 (1938). — <sup>39</sup> *Lang, F. J.*: Fol. haemat. (Lpz.) 43, 95 (1931). — <sup>40</sup> *Lang, P. J.*: Myeloid Metaplasia. In Hal Downey: Handbook of Hematology, Vol. III, p. 2103. London 1938. — <sup>41</sup> *Lascano-Gonzales, J. M.*: Fol. haemat. (Lpz.) 50, 278 (1933). —  
<sup>42</sup> *Letulle, M.*: Bull. Soc. Anat. Paris 12, 652 (1910). — <sup>43</sup> *Ljall, A.*: J. of Path. 41,

- 469 (1935). — <sup>44</sup> *Marchand-Löhlein*: Zbl. Path. **24**, 951 (1913). — <sup>45</sup> *Marchetti, G.*: Virchows Arch. **177**, 227 (1904). — <sup>46</sup> *Maximow, A.*: Beitr. path. Anat. **41**, 122 (1907). — <sup>47</sup> *Maximow, A.*: Bindegewebe und blutbildende Gewebe. In *v. Möllendorffs Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, Bd. II/1. Berlin 1927. — <sup>48</sup> *Maximow, A.* and *W. Bloom*: Textbook of Histology. Philadelphia & London 1938. — <sup>49</sup> *Mieremet, C. W. G.*: Zbl. Path. **30**, 403 (1919). — <sup>50</sup> *M'Kenzie, Brouning and Dunn*: J. of Path. **14**, 139 (1909/10). — <sup>51</sup> *Morpurgo, B.*: Bull. Assoc. franç. Etude Canc. **27**, 617 (1938). — <sup>52</sup> *Neumann, E.*: Virchows Arch. **119**, 385 (1890). — <sup>53</sup> *Oberling, Ch.*: Bull. d'Assoc. franç. Etude Canc. **17**, 234 (1929). — <sup>54</sup> *Omelskyj, E.*: Zbl. Path. **44**, 1 (1928). — <sup>55</sup> *Omelskyj, E.*: Zbl. Path. **46**, 326 (1929). — <sup>56</sup> *Paul, F.*: Virchows Arch. **270**, 785 (1928). — <sup>57</sup> *Paul, F.*: Beitr. path. Anat. **87**, 503 (1931). — <sup>58</sup> *Paul, F.*: Virchows Arch. **282**, 256 (1931). — <sup>59</sup> *Paunz, T.*: Virchows Arch. **242**, 138 (1923). — <sup>60</sup> *Petri, E.*: Virchows Arch. **258**, 37 (1925). — <sup>61</sup> *Plonskier, M.*: Virchows Arch. **277**, 804 (1930). — <sup>62</sup> *Pollack*: Beitrag zu Metaplasiefragen. Arb. path. Inst. *Lubarsch*. Wiesbaden 1901 (zit. nach *Lang*<sup>59</sup>). — <sup>63</sup> *Priesel, A.*: Wien. klin. Wschr. **1928 I**, 1066. — <sup>64</sup> *Rich*: Zit. nach *Blaisdell*<sup>6</sup>. — <sup>65</sup> *Richardson, J. C.*: Amer. J. Canc. **25**, 746 (1935). — <sup>66</sup> *Riester, E.*: Zbl. Path. **61**, 273 (1934/35). — <sup>67</sup> *Sacerdotti, C.* u. *G. Frattini*: Virchows Arch. **168**, 431 (1902). — <sup>68</sup> *Saleeby, E. R.*: Amer. J. Path. **1**, 69 (1925). — <sup>69</sup> *Schmidt, K. L.*: Zbl. Path. **58**, 401 (1933). — <sup>70</sup> *Soos, J.*: Beitr. path. Anat. **85**, 611 (1930). — <sup>71</sup> *Soos, J.*: Beitr. path. Anat. **86**, 444 (1931). — <sup>72</sup> *Soos, J.*: Frankf. Z. Path. **46**, 155 (1934). — <sup>73</sup> *Ssjssojew, Th.*: Virchows Arch. **259**, 291 (1925). — <sup>74</sup> *Sternberg, C.*: Wien. klin. Wschr. **1928 I**, 1066. — <sup>75</sup> *Svendsen, M.*: Virchows Arch. **307**, 99 (1940). — <sup>76</sup> *Swart, G.*: Virchows Arch. **182**, 419 (1905). — <sup>77</sup> *Tanaka, T.*: Beitr. path. Anat. **53**, 338 (1912). — <sup>78</sup> *Wasserfallen, M.*: Ann. d'Anat. path. **7**, 211 (1939). — <sup>79</sup> *Wassermann, F.*: Z. Zellforsch. **3**, 235 (1926). — <sup>80</sup> *Weißenfeld, F.*: Beitr. path. Anat. **70**, 516 (1922). — <sup>81</sup> *Vigi, F.*: Ref. Endokrinol. **1**, 277 (1928). — <sup>82</sup> *Wooley, P. G.*: J. Labor. a. clin. Med. **1**, 502 (1916). — <sup>83</sup> *Bothe, A. E.* u. *E. K. Robinson*: J. of Urology **29**, 425 (1933).