

Inkretdrüsenvveränderungen bei Plasmocytom.

Von

J. SMEREKER.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. Februar 1950.)

Anknüpfend an die Beobachtung, daß einzelne Stoffwechselerkrankungen in den Kriegsjahren auffällig zunahmen, haben wir an Hand eines gehäuften Sektionsmaterials von 19 plasmacellulären Myelomen unter 11 680 Sektionen aus dem Krankenhaus der Stadt Wien in Lainz während der Kriegsjahre 1940—1944 versucht, den Ursachen der bei dieser Erkrankung bestehenden Eiweiß-Stoffwechselstörung nachzuforschen. Im Zuge unserer Untersuchungen erschien es uns wahrscheinlich, die geänderte Stoffwechsellsage des malignen Plasmocytom als eine primäre, vor dem Tumorwachstum dagewesene, anzusehen (SMEREKER¹⁴), während wir die neoplastische Wucherung der Plasmazellen als eine sekundäre, vielleicht auf dem Boden einer lange bestehenden Stoffwechselstörung entstandene, auffaßten. Dies vermutete vor uns schon FEYRTER⁵ und neuerdings hat auch WUHRMANN²¹ für andere maligne Tumoren eine derartige Möglichkeit angenommen.

Es schien uns wahrscheinlich, daß außer exogenen, vielleicht ernährungsbedingten, den Stoffwechsel beeinflussenden Faktoren auch endogenen Ursachen im Sinne einer neurovegetativen und hormonalen Fehlsteuerung eine bestimmende Rolle im Eiweißhaushalt des Organismus zukomme, wie dies auch bei den Mangelödemen der Fall ist.

Bei der Regulation des Wasserhaushaltes sowohl als auch des Eiweißstoffwechsels kommt vor allem der Hypophyse und der Nebenniere eine prädominante Stellung zu. Die Versuche VERZÁRS¹⁹ und seiner Schule an adrenalektomierten Tieren ergeben ein Symptombild, das den Erscheinungen vegetativ-inkretorischer Funktionsstörungen der Dysproteinämie sehr ähnlich ist.

Auch BANSI¹ kommt in seinem Artikel „Mangelfettsucht“ bezüglich des Hungerstoffwechsels zu dem Schluß, daß eine Normalisierung des Minimalstoffwechsels durch die Nahrung allein nicht möglich sei. Die auffallende, wie festgefahren und zäh festgehaltene pathologische Stoffwechsellsage, die im Anschluß an Hungerzeiten bei manchen Ödempatienten gegen jede Therapie resistent blieb, läßt eine zentral gesteuerte vegetativ-hormonale Störung vermuten, die sich gleicherweise klinisch manifestierte. Desgleichen berichten HOTTINGER, GSELL und UEHLINGER⁷ über verschiedene pathologische Befunde an den Hormondrüsen bei Hungerödempatienten. Diese zeigten auch einen völlig veränderten „hypophysären“ Habitus.

Eine länger bestehende abnorme Zusammensetzung der Bluteiweißkörper, sei sie nun ernährungsbedingt oder mikrobiotischer Natur, könnte im Sinne SPERANSKYS¹⁵ eine spezifische neurodystrophische Sensibilisierung und endlich eine regulatorische Starre (STURM¹⁷) zur Folge haben, die endogene Schädigungen an den vegetativ gesteuerten Organen nach sich zieht. Es wäre solcher Art ein zentral gelenkter Fehlmechanismus anzunehmen, der, einmal in Gang gebracht, entsprechend abläuft und nur schwer beeinflußt werden kann (SPERANSKY).

Von solchen Überlegungen ausgehend suchten wir auch beim Plasmocytom mit seiner langdauernden, tiefgreifenden Eiweißstoffwechselstörung nach einem faßbaren pathologischen Substrat in den vegetativ gesteuerten Organen und ihrem nervösen Apparat.

Tatsächlich fanden wir bei 5 = 26% unserer Fälle mit multiplem bzw. disseminiertem Plasmocytom (Patienten im Alter von 46—63 Jahren) als präexistente Abwegigkeit der Hormondrüsen eine *Thymus persistens* mit HASSALSchen Körperchen. Überdies bei einem dieser Fälle (52jährige Frau) eine virile *Ovarialinklusion mit reichlich adenomatösem Prostatagewebe mit Colliculus seminalis und Samenblasenanlage*, jedoch ohne spermatogetischen Apparat. Im selben Präparat eigentümliche, mit sympathischem Nervengewebe und Ganglienzellen verquicke, wie lebhaft wuchernde Zellstränge, die an *phäochromes Gewebe* denken ließen. Ähnliche Bildungen beschreibt FEYRTER^{5a} in makrocytären Neuromen des Magen-Darmtraktes und bezeichnet sie dort als „epithelialähnlich palisadische Form der Neurome“. Die *Uterusschleimhaut* unseres Falles zeigte eine weitgehende Involution mit hochgradig wandverdickten, durch Paramyloideinlagerung und Intimaproliferation fast bis zur Verödung eingeeengten Gefäßen des Myometrium.

Die übrigen Inkretorgane trotz der auffallenden Virilisation ohne besondere Merkmale. Die *Epithelkörper* eher groß, glykogenreich. Wohl aber waren im *Pankreas* Veränderungen, wie die im Fall RP. 96/43 noch zu beschreibenden, nachzuweisen.

Die *Schilddrüse* trat bemerkenswerterweise in unseren Fällen, wenn überhaupt, so nur mit einer Stapelsekretbildung banaler Kolloidkröpfe in Erscheinung. Nie aber waren Zeichen der jetzt so häufigen Thyreotoxikosen oder besondere Vermehrung parafollikulärer Zellen zu sehen.

Betreffend *Hypophyse* und *Nebenniere* sahen wir bei Fall RP. 805/41, 57jähriger Mann, die ganze Marksubstanz durchzogen von einem großen sympathischen Ganglion. Seine Elemente innigst vermengt mit Markzellen, die mit intensiv versilberter, grobkörniger phäochromer Substanz beladen waren und sich mit bis an die Zentralvene im Sinne der FEYRTERSchen Neurotropie vorgewucherten Rinden-zellenkonvoluten vergesellschafteten (Abb. 1a).

Die von uns gefundene intensive Argyrophilie, insbesondere in den gefäßumsäumenden Markanteilen, ließe vielleicht auf einen erhöhten, den Übertritt von Adrenalinverbindungen in die Blutbahn begünstigenden Stoffwechsel denken. Wenn, wie KUTSCHERA meint, nur bei optimaler Nebennierenrindenfunktion das Adrenalin gefäßaktiv wird, so könnte die Neurotropie vielleicht als ein wirksamer Kompressionsfaktor gegen die Dysproteinämie angesehen werden.

Zahlreiche der Ganglienzellen des Nebennierenmarkes im vorerwähnten Fall RP. 805/41 ließen degenerierte Kerne und vacuoläres Protoplasma, sowie vielfach hirschgeweihartig verzweigte und verplumpte Fortsätze erkennen (Abb. 1b). (En bloc-Versilberung nach GRATZL⁶ durch Ultrabeschallung nach Angabe von CORONINI und LASSMANN⁴ intensiviert.)

PH. STÖHR jr.¹⁶ und seine Schüler wiesen erstmals auf ähnliche degenerative Veränderungen bei vegetativ gesteuerten und vom Großhirn beeinflußten Erkrankungen hin. STÖHR fand bei Asthma bronchiale Nervenzelldegeneration im Ganglion stellatum; Befunde, die von

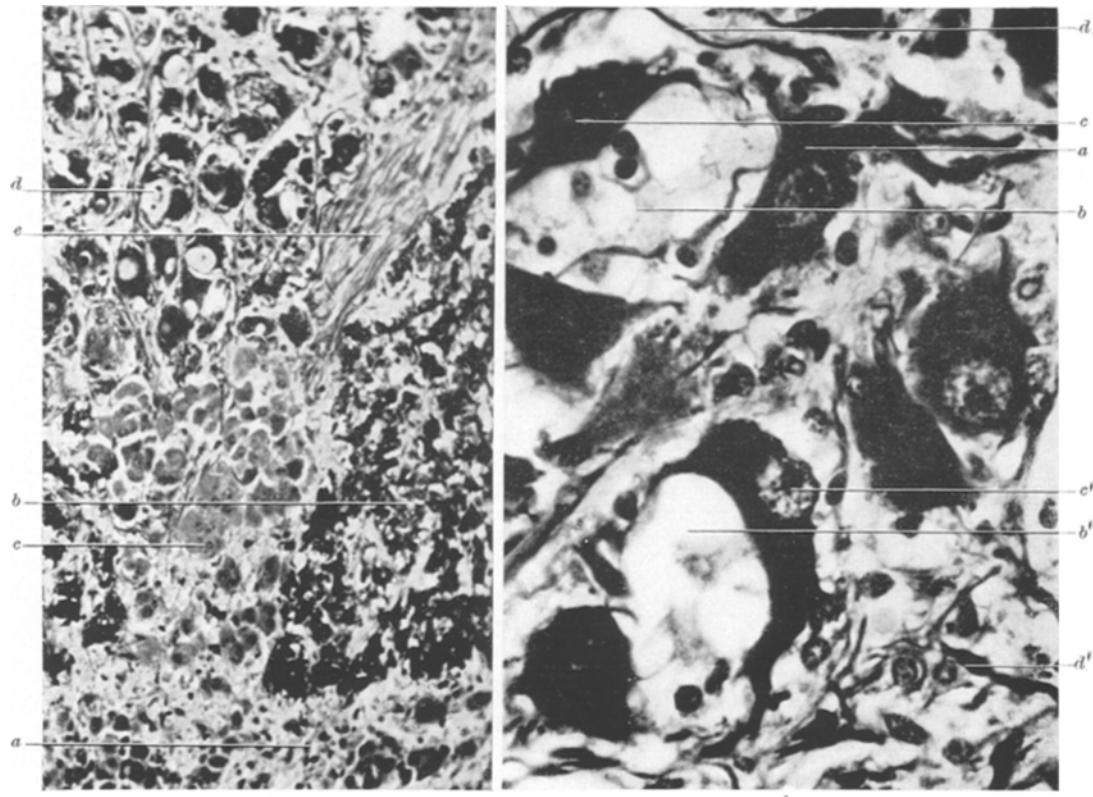


Abb. 1 a u. b. RP 805/41, 57jährig. Multiples Plasmocytom, mäßige Paraproteinose, Nephrose, Thymus persistens. — Nebennierenmark mit vacuolisierten Ganglienzellen und Nerv in enger Beziehung mit Rindensubstanz. Neurotropie. Versilberung nach GRÄTZL, ultrabeschallt. Gegenfärbung nach P. PANICOLAU. — a Übersicht: a Rindensubstanz; b Mark, intensiv versilbert; c neurotrope Rindenzenlen, nicht versilbert; d vacuolisierte Ganglienzellen; e Nervenfasern. Vergr. 1:150. b Detail: a Ganglienzelle mit plumpen verzweigten Fortsätzen; bb' vacuolisierte Ganglienzellen; cc' Ganglienzellkerne; d Neuralfasern. Vergr. 1:700.

CORONINI bei der gleichen Erkrankung und bei anderen vegetativen Regulationsstörungen bestätigt werden konnten.

Dem bei 5 Plasmocytomnebennieren von uns gefundenen reichlichen Einwachsen von Rindenepithel ins Mark steht das Eindringen von Nebennierenmarkzellen in die Rinde gegenüber. Ob diese Eigenheiten krankheitsbedingt oder präexistent sind, ist schwer zu entscheiden. Jedenfalls hat der italienische Autor VOTI²⁰ beim Tier Neurotropie als einen noch physiologischen Vorgang bezeichnet.

Wir fanden weiters in einem großen Marknerv der Nebenniere im bereits erwähnten Fall RP. 805/41 eine für diese Örtlichkeit bemerkenswert große Neurombildung (Abb. 2a und b).

Auffällig war das wechselnde Verhalten von Nebennierenmark und Rinde gegenüber der Versilberung.

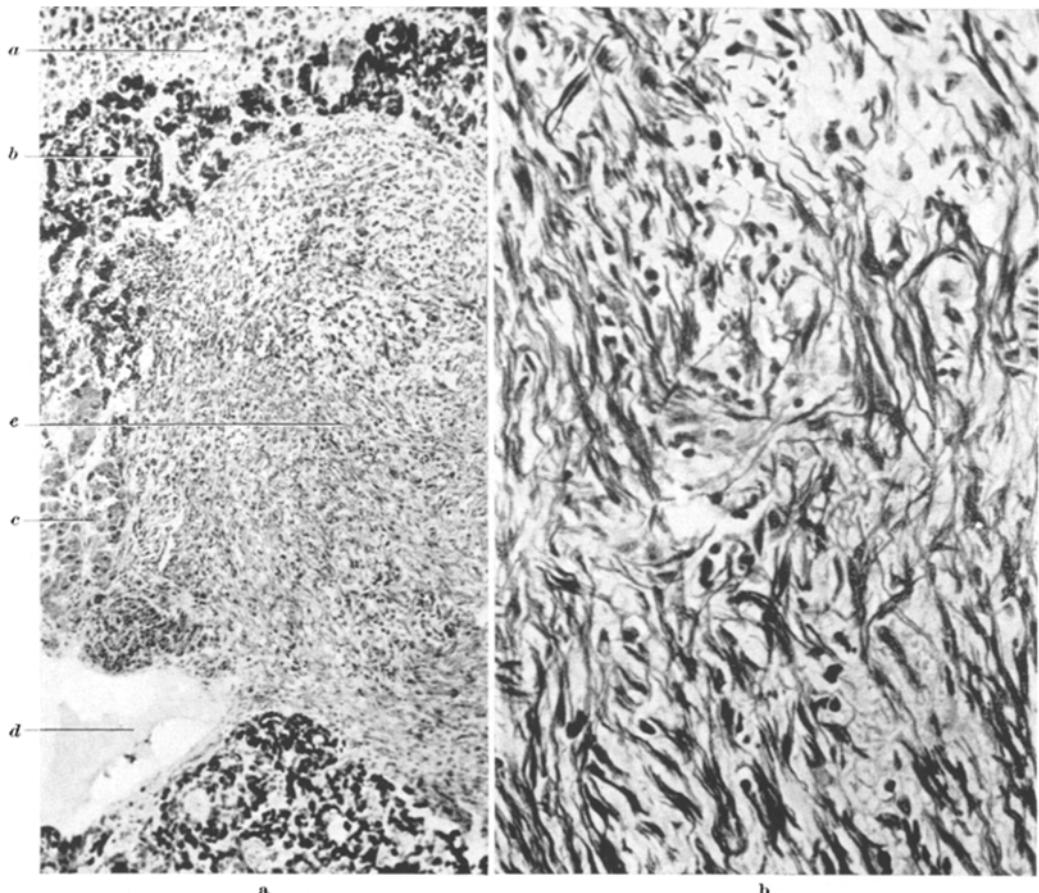


Abb. 2a u. b. RP 805/41. 57jährig. Multiples Plasmocytom, mäßige Paraproteinose, Nephrose, Thymus persistens. — Neurom im Nebennierenmark. Versilberung nach GRATZL mit Gegenfärbung nach PAPANICOLAOU (ultrabeschallt). — a a Nebennierenrinde, silberfrei; b Marksubstanz, versilbert; c neurotrope Rindenzellenkonvolute, argyrophob; d Zentralvene; e Neurom. Vergr. 1:60. b Detail: Vergr. 1:700.

Wir faßten diese differente Affinität zu den Silbersalzen als Ausdruck verschiedener Funktionszustände auf, durch den wechselnden Adrenalingehalt der Zellen bedingt.

So zeigt Abb. 3a neural verankerte Rindenzellen innerhalb der stark versilberten und hyperplastischen Nebennierenmarksubstanz (Multiples Plasmocytom mit Paraproteinose RP. 96/43, 46 jähriger Mann), während wir bei einer Paraproteinose ungeklärten, vielleicht allergischen Ursprungs aus dem Sektionsmaterial der Wiener Poliklinik (Vorstand: Doz. Dr. W. KÖHLMAYER) intensiv

versilberte Rindenzellen in einen neuralen Faserkorb eingeschlossen innerhalb der Nebennierenmarksubstanz fanden (Abb. 3 b, BAYER-SMEREKER, in Bearbeitung).

Sogar zwischen rechter und linker *Nebenniere* war eine auffallende Diskrepanz in der Versilberung festzustellen. (Multiples Plasmocytom der Nachkriegszeit.

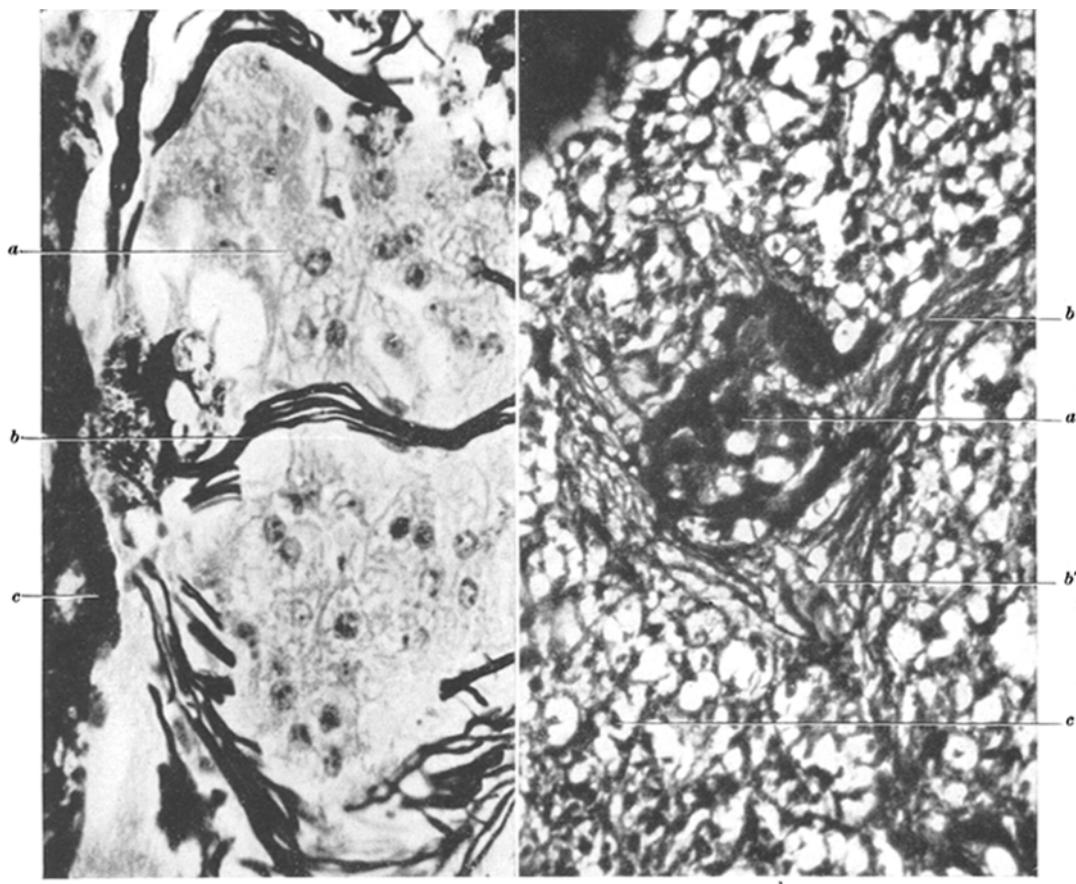


Abb. 3 a u. b. a RP 96/43. 46jährig. Multiples Plasmocytom mit Paraproteinose, Neophrose, Thymus persistens. Argyrophobe Rindenzellen, neuralverankert in Marksubstanz. a Rindenzellen; b Nervenfasern; c Marksubstanz, argyrophil. Vergr. 1 : 700. b RP 236/48. 47jährig. Universelle Paraproteinose vielleicht allergischen Ursprungs. Argyophile Rindenzellen, in neualem Faserkorb verankert in Marksubstanz. — Nebenniere: Versilberung nach GRATZL, ultrabeschallt. — a Rindenzellen; b neuraler Faserkorb; c Marksubstanz. Vergr. 1 : 150.

RP. 224/49, 63jährige Frau, Elisabeth-Spital*.) In der linken Nebenniere: die Markzellengranula wie ausgeleert, das Gewebe von Nervenfasern und staubförmig versilberten Rindenzellen durchsetzt. Rechterseits gegenteiliges Verhalten von Rinde und Mark gegenüber den Silbersalzen.

* Über Besonderheiten dieses nicht in die 19 Plasmocytome der Kriegszeit einbezogenen Falles, der übrigens auch eine Thymus persistens aufwies, wird noch andernortes berichtet.

Bemerkenswert erscheint im *Dickdarm* eine mächtige neuromatöse Wucherung des *Plexus mucosus* mit Aufsplitterung der *Muscularis mucosae* (Abb. 4, Plasmocytom mit dem erwähnten Ovarialteratom und Thymus persistens, RP. 831/44). Wir fanden ähnliche, teilweise geringergradige Nervenproliferationen auch im *Dünndarm* bei anderen Fällen. Leider konnte von diesen Präparaten keine Versilberung mehr durchgeführt werden.

Diese Veränderungen wären wohl imstande, eine abnormale örtliche Funktion des Darms nach sich zu ziehen, ohne daß hier die Darmtätigkeit durch destru-

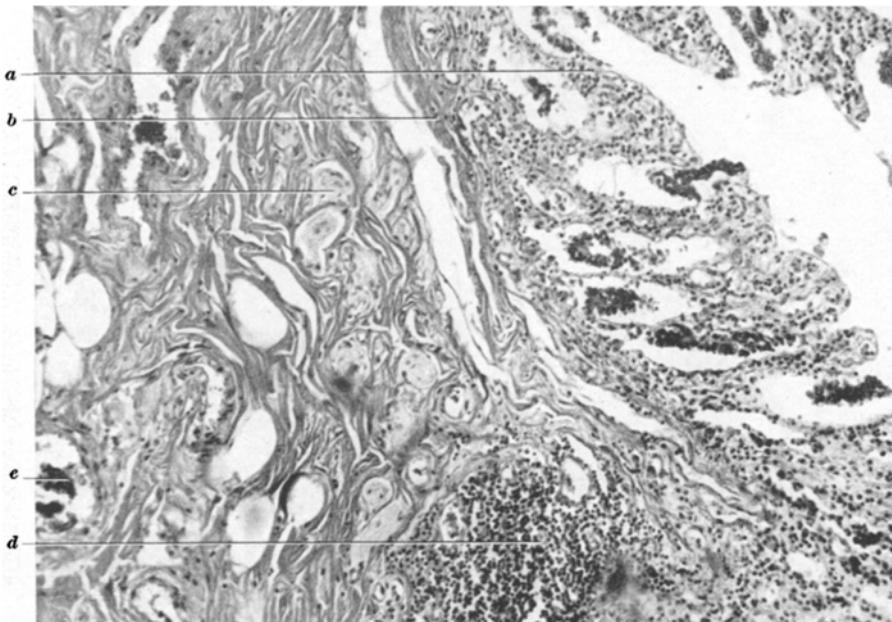


Abb. 4. RP 831/44. 52jährig. Universelles Plasmocytom mit Paraproteinose, Neophrose, Thymus persistens. — Dickdarm mit neuromatöser Wucherung des nervösen *Plexus mucosus*. Aufsplitterung der *Muscularis mucosae*. (Hämatoxylin-Eosinfärbung.)
a Schleimhaut; b *Muscularis mucosae*, aufgesplittert; c neuromatös gewucherter *Plexus*;
d Lymphfollikel; e Blutgefäße der *Submucosa*. Vergr. 1:60.

ierende Eiweißablagerungen in der *Muscularis propria* beeinträchtigt gewesen wäre, wie im Plasmocytom Fall RP. 606/41, der dementsprechend mit tödlichem Ileus endete. Die Veränderungen erinnern an die von PH. STÖAR jr.¹⁶ am *Ulcusmagen* aufgedeckten Wucherungen des nervösen *Terminalreticulum* und an die bei der sog. neurogenen Appendicitis (MASSON¹², FEYRTER^{5b}, LASSMANN¹⁰).

In der *Hypophyse* sahen wir in den 5 untersuchten Fällen 4mal massige adenomartige und 1mal spärliche Neurotropie von grobkörnig versilberten basophilen Epitheliien des Hypophysenvorderlappens in den Hypophysenhinterlappen (RP. 274/42, 63jährige Frau) (Abb. 5a u. b). Überdies hier im drüsigen Anteil ein kleines intensiv versilbertes basophiles Adenom.

Im Myelomfall RP. 310/43, 57jährige Frau, fettleibige Patientin, mit einem MORGAGNISSchen Symptomenkomplex zeigte sich ein solches neurotropes β -Zellenadenom des Hypophysenhinterlappens als Ausdruck einer Proteinablagerung im Gewebe beträchtlich sklerosiert. Gleicherweise konnten wir auch anderwärts bei

den 14 Fällen, wo Eiweiß ins Gewebe ausgetreten war, eine bindegewebige Organisation der als Fremdkörper wirkenden Proteine nachweisen.

Im Falle eines 70jährigen, männlichen Plasmocytompatienten (RP. 247/43) zeigen grobkörnig versilberte basophile Zellen des Hypophysenvorderlappens

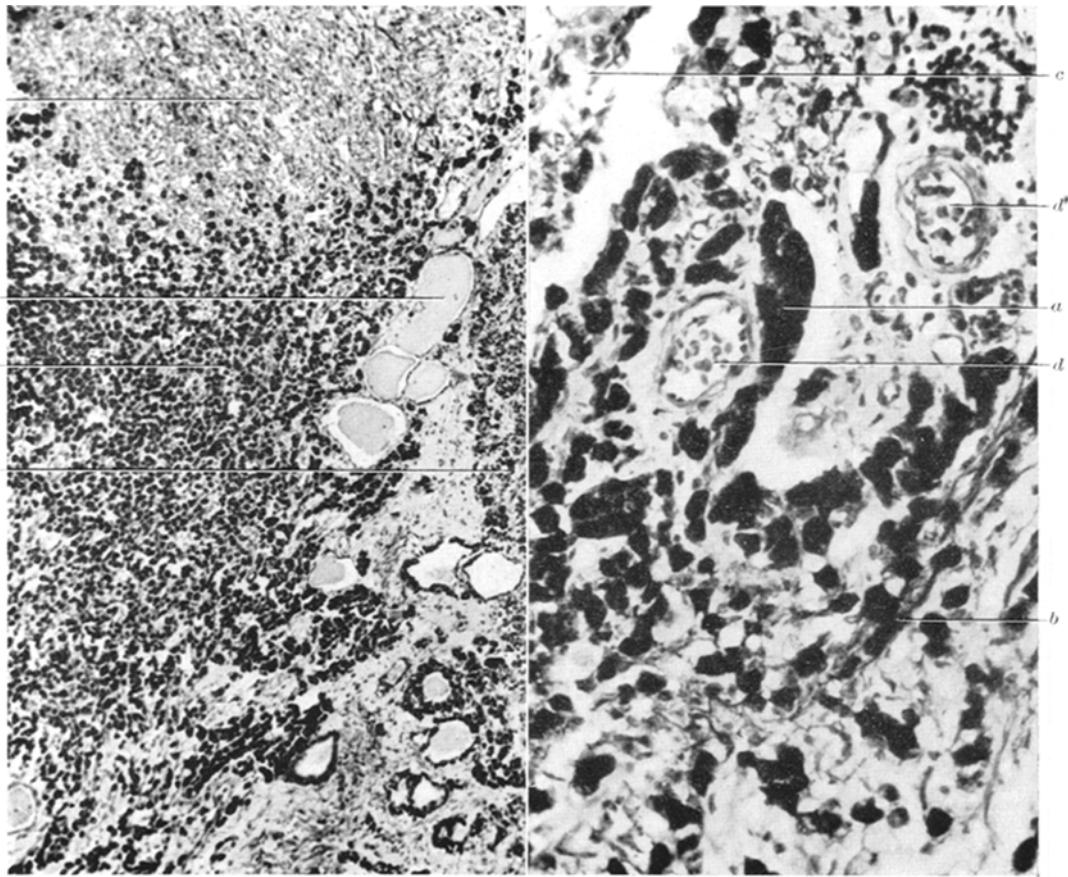


Abb. 5a u. b. RP 274/42. 63jährig. Multiples Plasmocytom. — Massiges, adenomartiges Einwachsen basophiler Epithelien in den Hypophysenhinterlappen. Versilberung nach GRÄTZL, ultrabeschallt. a Übersicht: a Neurohypophyse; b Adenohypophyse; c Pars intermedia; d ausgeschwärzte versilberte Basophile. Vergr. 1:70. b Detail (andere Stelle): a Basophile Zellen, intensiv versilbert, neurotrop; b dieselben verankert mit Nervenfasern; c Neurohypophyse; d, d' erweiterte Gefäße. Vergr. 1:200.

eine innige Verankerung mit Nervenfasern bei neuraler Hyperplasie des glandulären Anteiles mit auffallend zahlreichen kleinen undifferenzierten Hauptzellen.

Außer dieser *Linksverschiebung*, wie sie auch UEHLINGER⁷ bei Hungerödemkranken beschreibt, fand sich ein eosinophiles kleines silberfreies Adenom im Hypophysenhinterlappen, ein für das hohe Alter des Trägers auffälliger Befund. Eine Akromegalie bestand nicht.

Bemerkenswert war bei mehreren Fällen eine beträchtliche Hyperplasie der Pankreasinseln, die sich aus zentroacinarischen Zellen laufend neu zu bilden schienen.

Im Silberpräparat fanden sich in den Inseln insbesondere in den Randgebieten argyophile A-Zellen. Das exkretorische Parenchym retinierte vielfach ebenfalls im Protoplasma der Zellen Silber in grobdisperser Form (RP. 96/43, 46jähriger Mann, RP. 831/44, 52jährige Frau, RP. 247/43, 70jähriger Mann, RP. 274/42, 63jährige Frau).

Rückschauend könnten die in 5 unserer Fälle aufgedeckten präexistenten inkretorischen Anomalien, also vor dem Plasmocytom dagewesen, wohl geeignet sein, durch fortlaufende, immer wiederkehrende, dem Organismus nicht adäquate Reize eine Labilität im Stoffwechselgleichgewicht in Gang zu halten. Es wäre durch diese, einem Antigen vergleichbaren Reize teils direkt, teils über das Nervensystem im Sinne SPERANSKYS¹⁵ eine abwegige Beeinflussung der Leber in ihrer Funktion als *Zentralorgan für die Blut-Eiweißbildung* zu erwarten. In eine ähnliche Richtung weisen die Experimente LÉTOPOLDS¹¹, der durch Injektion von autolysiertem Organbrei in die Leber, sowohl lokal, als auch in anderen Organen „Ferntumoren“ entstehen sieht.

Beim Plasmocytom könnte als Resultat einer solchen geänderten zentralen Impulsauslösung oder durch Beeinflussung von seiten einer Dysfunktion der Inkretdrüsen einerseits eine Entgleisung der Blutproteine erfolgen, andererseits im reticulierten Plasmazellsystem eine neoplastische Zellneubildung einsetzen. Die zentralen Impulse gehen dabei vielleicht über das vermutete paraventrikuläre Leukocytenzentrum SAKURAIS¹³.

Wahrscheinlich im Verlauf der Erkrankung hinzugekommene, offenkundig noch im Fluß befindliche Hormondrüsenveränderungen wären möglicherweise als gegen die Dysproteinämie gerichtete Ausgleichsfaktoren anzusehen, die trotz der labilen Stoffwechsellsage eine halbwegs normale Organfunktion in Gang zu halten, bzw. in der Nebenniere Adrenalin-Phosphorylierung zu begünstigen hätten.

Zusammenfassung.

Präexistente und erworbene Veränderungen an den Hormondrüsen und ihrem nervösen Apparat bei Fällen von Plasmocytom, vor allem an *Hypophyse und Nebenniere* werden besprochen. Sie werden in Parallel gesetzt zu den vegetativ-inkretorischen Funktionsstörungen des chronischen „Mangelödems“ und zu den Erscheinungen bei *Nebennierenrindenausfall*. Die nachgewiesenen Anomalien werden als Störer bzw. Ausgleichsfaktor in der gegenseitigen harmonischen Organbeeinflussung durch zentrale neurodystrophische Sensibilisierung bei entsprechend disponierten Individuen angesehen. Eine Beeinflussung des Krankheitsgeschehens beim malignen Plasmocytom durch die beschriebenen Inkretdrüsenveränderungen wird solcherart als möglich angenommen.

Literatur.

- ¹ BANSI, W.: Med. Klin. **1947**, 10. — ² BARGMANN, W.: Z. Zellforschg **34**, H. 5 (1949). — ³ BAYER, I., u. J. SMEREKER: In Bearbeitung. — ⁴ CORONINI, C., u. G. LASSMANN: Mikroskopie **3**, 310. 9/12 (1948). — ⁵ FEYRTER, F.: Frankfurter Z. Path. **35** (1927). — ^{5a} FEYRTER, F.: Über Neurome des Magen-Darmschlauches. Wien: Wilhelm Maudrich 1948. — ^{5b} FEYRTER, F., u. H. BOHN: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **52**, 454, 458 (1940). — ⁶ GRATZL, K.: Umwelt **1** (1948). — ⁷ GSELL, O., A. HOTTINGER, u. E. UEHLINGER: Hungerödem. Basel: Benno Schwabe & Co. 1948. — ⁸ HOTTINGER, A.: Siehe unter ⁷. — ⁹ KUTSCHERA-AICHLBERGEN, H.: Schweiz. med. Wschr. **1948**, Nr 6, 135. — ¹⁰ LASSMANN, G.: Mikroskopie **4**, 277 9/10 (1949). — ¹¹ LEUPOLD, E.: Der Zell- und Gewebsstoffwechsel als innere Krankheitsursache. Leipzig: Georg Thieme 1945. — ¹² MASSON, P.: Ann. d'Anat. path. **1** (1924). — ¹³ SAKURAI: Zit. nach F. HOFF, Klin. Wschr. **1932**, 1751; **1938**, 638. — ¹⁴ SMEREKER, J.: Gastroenterologia **75**, H. 4 (19 9/50). — ¹⁵ SPERANSKY: Grundlagen einer allgemeinen Theorie der Medizin 1943. — ¹⁶ STRÖHR, Ph. jr.: Z. Zellforschg **34**, 1 (1948). — ¹⁷ STURM, A.: Schweiz. med. Wschr. **1948**. — ¹⁸ UEHLINGER, E.: Siehe unter ⁷. — ¹⁹ VERZÁR, F.: Nebennierenrindenfunktion. Basel: Benno Schwabe & Co. 1939. — ²⁰ VOTI, P. L.: Arch. Sci. med. **87**, Nr 1 (1949). — ²¹ WUHRMANN, F.: Schweiz. Z. Path. usw. **10** (1947).

Dr. JOSEPHINE SMEREKER, Wien XIX. Billrothstr. 32.