

Aus der Pathologisch-Anatomischen Abteilung des Städt. Wenckebach-Kranken-
hauses Berlin-Tempelhof (Leiter: Prof. Dr. R. RÖSSLER).

Zur Frage der pigmentierten Nebennierenrindenadenome.

Von
C. J. LÜDERS.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 27. Januar 1953.)

Das Vorkommen von pigmentierten Geschwülsten der Nebennieren ist eine jedem Pathologen bekannte Tatsache. Lange Zeit bestand jedoch Unklarheit über die Natur ihres mehr oder minder stark braunen Pigmentes. In den Mitteilungen der älteren Literatur wurden diese ein- oder doppelseitig aufgetretenen Tumoren allgemein als primäre Melanome der Nebennieren angesehen (J. SCHMIDT, DAVIDSON, F. LUCKSCH u. a.). Seit den Pigmentstudien von HUECK und weiter nach der kritischen Untersuchung von TUCZEK aus dem ASCHOFFSchen Institut wissen wir, daß weitaus die Mehrzahl der pigmentierten Nebennierengeschwülste aus der lipofuscinhaltigen Pigmentschicht der Rinde, aus der Zona reticularis hervorgehen. Die Befunde der sog. primären Melanome hielten einer kritischen Nachprüfung zumeist nicht stand und erwiesen sich auf Grund ihres feingeweblichen Aufbaues als Metastasen latent gebliebener Melanosarkome. Die Zahl der gesicherten *echten primären Melanome* bzw. Melanosarkome der Nebennieren ist außerordentlich gering, sie beläuft sich meines Wissens bisher auf 7 Fälle der Weltliteratur, davon 6 doppelseitig und einer einseitig (TUCZEK, M. R. BAKER, KNISELY and BACGENSTOSS, HEILMANN). Diese Melanome gehen aus den melaninhaltigen pigmentierten Ganglienzellen des Nebennierenmarkes hervor; sie durchwachsen die Nebennieren diffus, sind zuweilen bösartig mit Metastasenbildung und histologisch gut von den pigmentierten Adenomen abgrenzbar. Wir können demnach mit M. B. SCHMIDT 2 Arten pigmentierter Nebennierengeschwülste unterscheiden: 1. die seltenen, fast immer doppelseitigen, diffus wachsenden, pigmentierten *primären Melanome* oder Melanosarkome, deren schwarzbraunes Pigment mit dem echten Melanin identisch ist; 2. die häufigeren, pigmentierten *Rindenadenome*, die ein- und doppelseitig auftreten und zumeist klein und umschrieben sind. Ihre Farbe ist mehr graubräunlich. Das Pigment entspricht färberisch dem sog. Lipofuscin.

Die folgende Mitteilung soll sich mit den letzteren befassen. Anlaß zu unserer Untersuchung gab die Beobachtung eines Falles von hochgradiger doppelseitiger pigmentierter Hyperplasie der Nebennierenrinde mit einseitiger pigmentierter Adenombildung von ungewöhnlicher Größe.

Ein ähnlicher Fall ist im Schrifttum bisher meines Wissens nur von M. B. SCHMIDT (1925) mitgeteilt worden. Dieser fand bei einem 64jährigen Mann eine erhebliche diffuse Vergrößerung und Pigmentierung beider Nebennieren vor, auf einer Seite mit Bildung eines großen pigmentierten Adenomknotens. Der Befund wurde als diffuses, pigmentiertes Adenom der Nebennierenrinde angesehen und war kompliziert durch eine Amyloidose.

Im folgenden soll neben der Beschreibung dieses seltenen Befundes versucht werden, aus der histologischen Analyse und unter Berücksichtigung der Grundkrankheit eine Deutung der formalen Histogenese dieser Veränderungen und ihrer möglichen Ursachen zu geben. Dazu besteht um so mehr Veranlassung, als über die Pathologie der Nebennierenrindenpigmentierung noch wenig bekannt ist. Es wird insbesondere die Frage zu klären sein, ob die von M. B. SCHMIDT und uns beobachtete *diffuse pigmentierte Hyperplasie mit Adenombildung* zu Recht als Gewächsbildung der Zona reticularis anzusehen ist *oder* ob sich formal — und kausogenetische Unterschiede zu den allgemein bekannten kleinen, umschriebenen, pigmentierten Adenomen dieser Zone erweisen lassen.

Zur vergleichenden Untersuchung werden deshalb 2 kleine, einseitige und umschriebene pigmentierte Adenome sowie Fälle von Hyperplasie der Nebennierenrinde mit gewöhnlichen Adenombildungen herangezogen.

S.-Nr. 418/52: 54jähriger Lokomotivheizer, der seit Herbst 1951 an Erbrechen und Appetitlosigkeit litt, was er auf die Einatmung von CO-Gasen beim Abschacken bezog. Nach etwa 30 Pfund Gewichtsabnahme kam er im September 1952 im Zustand hochgradiger körperlicher Erschöpfung in die Klinik. (Innere Abteilung des Wenckebach-Krankenhauses, Berlin-Tempelhof, Leiter: Doz. Dr. OETTEL). Dort wurde eine Knochencarcinose der Wirbelsäule, des Beckens und des Sternum festgestellt, ohne daß es gelang, den Primärtumor mit klinischen und röntgenologischen Hilfsmitteln zu erfassen. Der Tod erfolgte 4 Wochen später unter zunehmender Anämie und Kachexie. Das Körpergewicht betrug zuletzt 39 kg.

Die *Sektion* wurde 2 Std post mortem vorgenommen. Der Hauptbefund bestand in einem handtellergroßen, die Cardia stenosierenden Scirrus des Magenfundus mit regionären Lymphknotenmetastasen, einer Implantationscarcinose des Bauchfells und multiplen Knochenmarksmetastasen. Weiterhin fand sich eine Meso-aortitis luica und eine abgeheilte syphilitische Orchitis des rechten Hodens, ferner ein chronisches Lungenemphysem mit schwerer chronischer, eitriger Bronchitis und Bronchiolitis. Als *Nebenbefund* zeigten sich beide *Nebennieren* erheblich vergrößert, die rechte mit einer fast hühnereigroßen Tumorbildung, beide außerdem eigenartig graubraun pigmentiert; Gesamtgewicht beider Nebennieren mit 72 g, etwa das 5—6fache der Norm (12—14 g) betragend.

Makroskopischer Befund. Linke Nebenniere: Gewicht 21 g. Das Organ ist groß und plump gestaltet (Abb. 1) mit starker Faltung der Oberfläche und hahnkammartiger Ausziehung des zwischen Vorder- und Hinterfläche gelegenen kranialen Randes. Größe: 6,5:4:2,5 cm, woraus hervorgeht, daß die Zunahme des Gewichtes vor allem auf der starken Dickenzunahme des Organs beruht. Auf dem Schnitt zeigt sich die Rinde erheblich verdickt, mit einer schmalen, graugelblichen Außenzone und der sehr breiten graubraun-schwärzlichen Innenschicht (Verhältnis der Innen- zur Außenzone etwa 4:1). Die Innenzone ist unscharf begrenzt und reicht

stellenweise mit bräunlichen Ausläufern bis an die Kapsel, wodurch die Rinde gefleckt erscheint. Auch die in normalen Nebennieren so scharfe Grenzlinie zwischen Rinde und Mark ist verwischt. Streifig und kleinknotig angeordnete Anteile der pigmentierten Innenzone durchsetzen und verdrängen das Mark deutlich, so daß dieses nur stellenweise, teils als schmaler, grauer Streifen, teils in Form unregelmäßiger Inseln erkennbar ist. Außerhalb der festen Nebennierenkapsel finden sich vereinzelte kleinste graugelbliche Rindenknötchen.

Rechte Nebenniere: Größe 5,5:3,5:1,5 cm (Abb. 2). Hinsichtlich der äußeren Form ergibt sich eine Ähnlichkeit mit dem Bau der linken Nebenniere mit der Besonderheit, daß der untere Pol des medialen Randes in einen kleinhühneregroßen (5:4,5:3 cm), von der Nebennierenkapsel gleichfalls allseitig umgebenen Knoten übergeht. Auf dem Schnitt zeigt der Knoten eine eigenümliche Sprenkelung durch

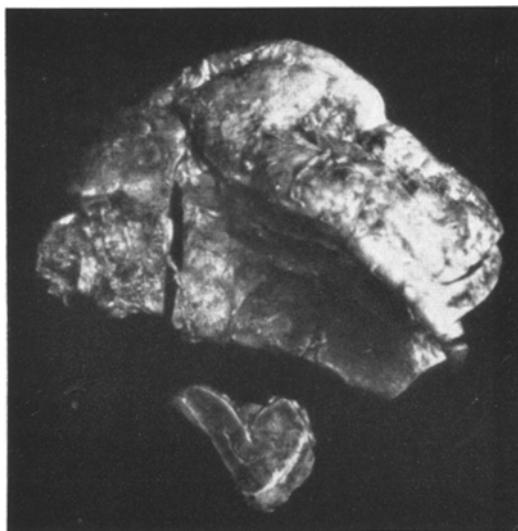


Abb. 1. Linke Nebenniere. Diffuse Hyperplasie der Rinde mit Pigmentierung.
Fall 1. 54 Jahre.

einen Wechsel von gelblich-grauen, verschieden großen, manchmal deutlich knotigen Bezirken mit anderen, netzartig angeordneten graubraun-schwärzlichen Partien. Gesamtgewicht der rechten Nebenniere mit Knoten 51 g.

Mikroskopischer Befund. Es wurden Gefrier- und Paraffinschnitte angefertigt (Färbung mit Hämatoxilin-Eosin, van Gieson, Kresylviolett, Sudan III, Silberimprägnation, Giemsafärbung), sowie eine mikrochemische und färberische Pigmentanalyse durchgeführt (s. unten).

Linke Nebenniere: In der Übersicht fällt auf, daß eine Orientierung nach der gewöhnlichen Schichtung in 3 Zonen nicht möglich ist. Lediglich die Zona glomerulosa ist durch die geringere Größe ihrer Zellen deutlich abgrenzbar. Strukturen, die der Zona fasciculata entsprechen könnten, mit ihren langgestreckten Zellsäulen, sind nur angedeutet nachweisbar; vielmehr besteht entsprechend dem makroskopischen Eindruck die *Hauptmasse des Rindengewebes aus pigmentierten Zellen* (Abb. 3), die aber keineswegs eine schmale, geschlossene, innen gelegene Zone bilden, sondern sich in Form unregelmäßiger Felder und Ausläufer bis in die äußerste Rinde vorschieben und andererseits netzartig die zentral gelegenen Markteile

durchsetzen. Nicht selten bilden diese pigmentierten Rindenteile geschlossene Knoten, die bald zentral, bald mitten in der Rindenschicht oder auch kapselnahe und außerhalb der Kapsel gelegen sind, wodurch der Eindruck eines erheblichen Umbaues der Rindenschichten entsteht. Dieser Eindruck wird durch ungewöhnlich lange, von der Kapsel in das Organ hineinziehende, bindegewebige Septen verstärkt, wobei die Rinde gleichzeitig eine starke Einziehung erfährt. Das *Mark* ist auch mikroskopisch schwer zu orientieren, fehlt in einigen Schnitten ganz, in anderen stößt man in der Nähe der zentral gelegenen Vene nur auf unregelmäßige, durch

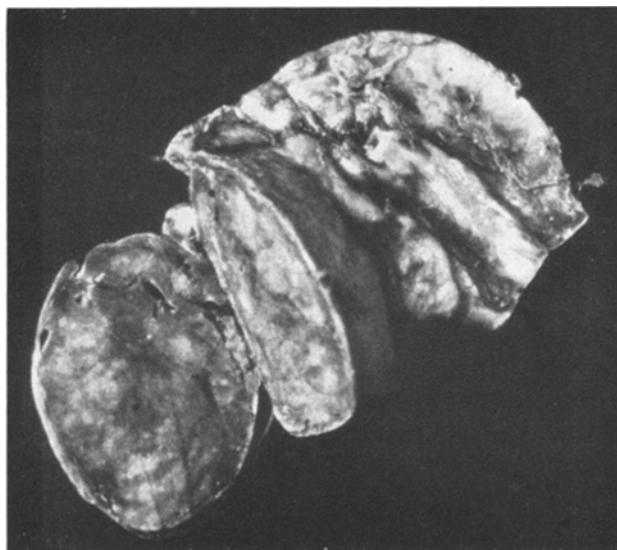


Abb. 2. Rechte Nebenniere. Diffuse Hyperplasie mit Pigmentierung und großem pigmentiertem Adenom. Fall 1.

eingewachsene Rindenteile aufgesprengte Markbezirke, die keine chromaffine Reaktion mehr ergeben, in ihrem Aufbau aber dem gewöhnlichen Mark entsprechen.

Unregelmäßig in Mark und Rinde eingesprengt finden sich lymphocytäre Zellhaufen, die hier und da auch Plasmazellen und Eosinophile enthalten.

Wesentliche Aufschlüsse über die feingewebliche Struktur gibt die Betrachtung von *Gitterfaserpräparaten*, die mit der Silberimprägnation nach FOOT-WILDER angefertigt wurden. Die typische, in normalen Nebennieren leicht zu orientierende, fasciculäre Grundstruktur mit Bildung schmaler, längsgestellter, gestreckter Zellsäulen, die von parallel verlaufenden Gitterfasern eingescheidet sind, fehlt oder ist nur stellenweise angedeutet in den äußeren Schichten der ehemaligen *Zona fasciculata* zu erkennen. Kennzeichnend ist nun das Auftreten von schräg oder quer zur Längsrichtung verlaufenden Gitterfasern, wodurch es zu einem Umbau, zu einer deutlichen Segmentierung der gestreckten Zellsäulen kommt (Abb. 4). Zwei, drei oder mehr Zellen werden von zarten Silberfasern umspannen, so daß unregelmäßig große Zellkomplexe entstehen. Diese Anordnung findet sich einmal in der subkapsulären *Außenzone* und führt hier zur Bildung einer relativ breiten *Zona glomerulosa*; die letztere zeigt den typischen Aufbau etwa gleichgroßer, längsovaler bis runder Zellballen, die unter sich wieder eine weitere Segmentierung in kleine Zellhaufen erkennen lassen. *Andererseits* ist die geschilderte Segmentierung in

breitem Ausmaß an der *Innenseite* der ursprünglichen Zona fasciculata vorhanden (Abb. 5), wodurch sämtliche hier gelegene Rindenteile *reticularisartig umgewandelt* sind und somit im Zusammenhang mit bräunlichen, körnigen Pigmentablagerungen dem Aufbau der Zona reticularis der normalen Nebennieren ähneln, mit dem Unterschied, daß die Zellen der letzteren in Vergleichspräparaten erheblich kleiner sind. Der netzartige Bau dieser Rindenteile ist besonders durch den unregelmäßigen Verlauf der Capillaren gekennzeichnet, die im Schnitt als weite, klaffende Lücken hervortreten. Die in den von Gitterfasern eingefaßten Zellkomplexen liegenden Zellen sind verschieden groß; man kann grob gesehen größere blasser, weniger pigmentierte

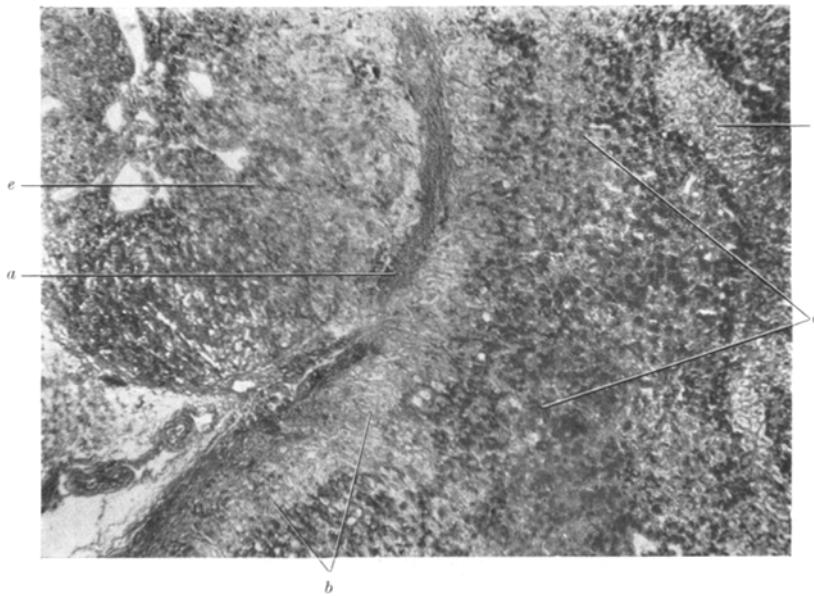


Abb. 3. Diffuse Hyperplasie der Nebennierenrinde mit Pigmentierung. *a* Kapsel; *b* schmale Zona glomerulosa und Reste der Zona fasciculata. *c* gesamte Rinde reticularisiert; *d* schmales atrophisches Mark; *e* akzessorisches Rindenknötchen, gleichfalls pigmentiert und reticularisähnlich umgewandelt. Fall 1. Linke Nebenniere. Übersicht. 40 ×.

Zellen mit zarten, zum Teil exzentrischen Kernen von kleinen, stark grobkörnig pigmentierten Zellelementen mit geschrumpften pyknotischen Kernen unterscheiden. Vermehrte Mitosen werden nicht beobachtet.

Im *Sudanschnitt* zeigt sich, daß die Rinde fast vollständig frei von lipoiden Substanzen und Neutralfetten ist. Nur an Stellen, die eine noch angedeutete Zona fasciculata enthalten, sowie fleckig in einzelnen kleinen Adenomknötchen, sind noch spärliche doppelbrechende Substanzen nachweisbar, ganz selten auch in den beschriebenen großen, wenig pigmentierten Zellen der reticularisierten Bezirke.

Rechte Nebenniere: Strukturell besteht kein Unterschied zu den Verhältnissen in der linken Nebenniere. Auch der große *pigmentierte Adenomknoten* zeigt bei Silberimprägnation die gleiche reticularisartige Grundstruktur. Die Gitterfasern umspannen kleinere und größere Zellkomplexe, die durch weite Capillaren von einander getrennt sind. Das Vorhandensein verschiedener Zelltypen wird hier besonders deutlich, indem innerhalb der Zellballen ungewöhnlich große helle und polymorphe Epithelien mit oft bläschenförmigen Kernen neben kleineren Zellen

mit dunklem Protoplasma und pyknotischen Kernen auftreten. Die letzteren sind dabei stärker und grobkörniger pigmentiert, die großen Zellen dagegen schwächer und feinkörniger. Dort, wo solche Zellen herdförmig vorherrschen, sind im Sudanschnitt noch spärliche doppelbrechende Substanzen auffindbar. Diese Bezirke entsprechen makroskopisch den beschriebenen gelblichen Partien. Die Trennung der einzelnen Zellen innerhalb der geschilderten Gruppen ist nicht immer deutlich, so daß häufig der Eindruck vielkerniger Zellelemente entsteht (Abb. 6).

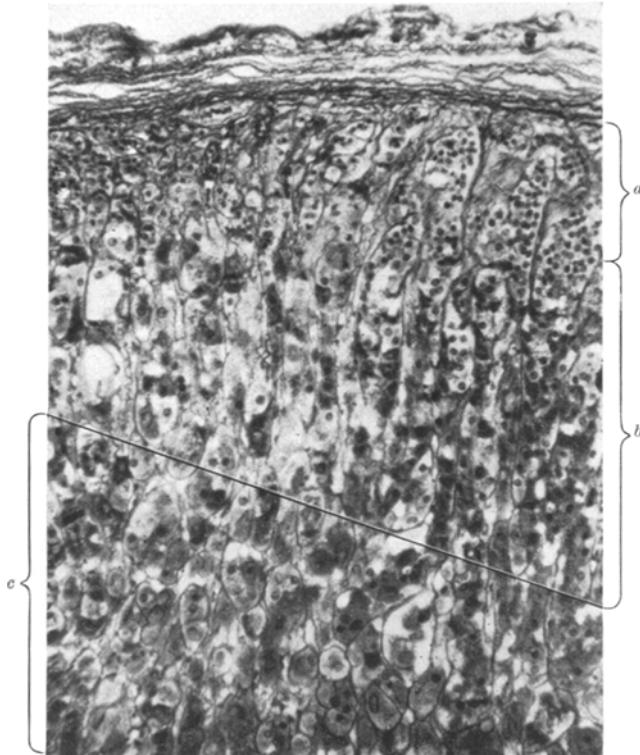


Abb. 4. Hyperplasie der Nebennierenrinde mit sekundärem Umbau und Pigmentierung
 a Bildung von Glomerulosastrukturen in der Außenzone; b Reste der Zona fasciculata;
 c fortschreitender reticularisartiger Umbau der Innenzone durch Segmentierung der
 Fasciculatazellsäulen. Fall 1. Silberimprägnation. 150 \times .

Die zuvor beschriebene Reticularisierung der Rinde findet auch in den schon erwähnten kleinknotigen Umbauzonen, ebenso wie in den extrakapsulären Rindenknötchen in gleicher Weise statt (Abb. 3).

Hinsichtlich der *Analyse* des intracellulären *braunen Pigmentes* wurde nach dem bekannten HUECKSchen Schema verfahren. Das Pigment erwies sich im Nativschnitt als goldgelb bis hellbräunlich, vieleckig, zum Teil feintropfig, überwiegend jedoch grobkörnig, letzteres, wie schon erwähnt, besonders in den kleineren Zellen. *Mikrochemisch* zeigten sich die Pigmentkörner gegen Säuren und Alkalien beständig, gegen Fettlösungsmittel teilweise löslich. Bleichungsversuche mit H_2O_2 ergaben erst nach mehreren Tagen eine Abblässung der Pigmentkörner. Die Eisenreaktionen mit Berlinerblau und mit der Turnbull-Färbung waren negativ. *Färberisch*

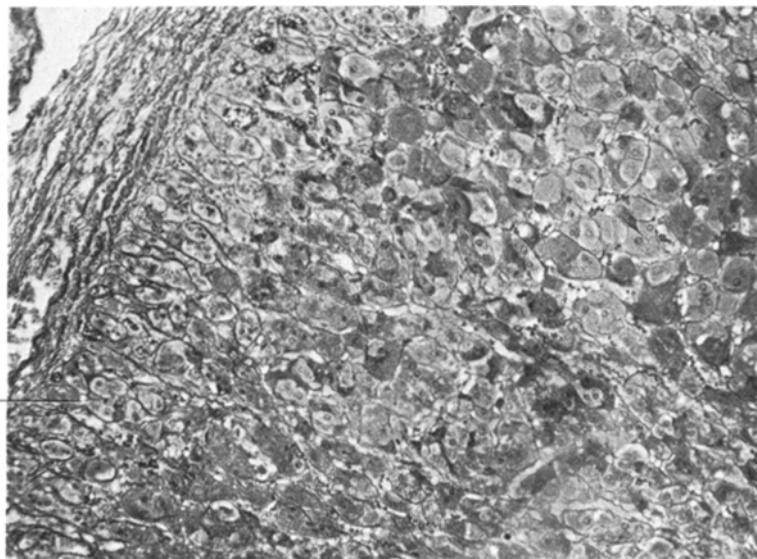


Abb. 5. Hyperplasie und Pigmentierung der Nebennierenrinde. Vollständige Reticularisierung der ehemaligen Zona fasciculata. In der Außenzone (a) Glomerulosastrukturen. Fall 1. Linke Nebenniere. Silberimprägnation. 140 ×.

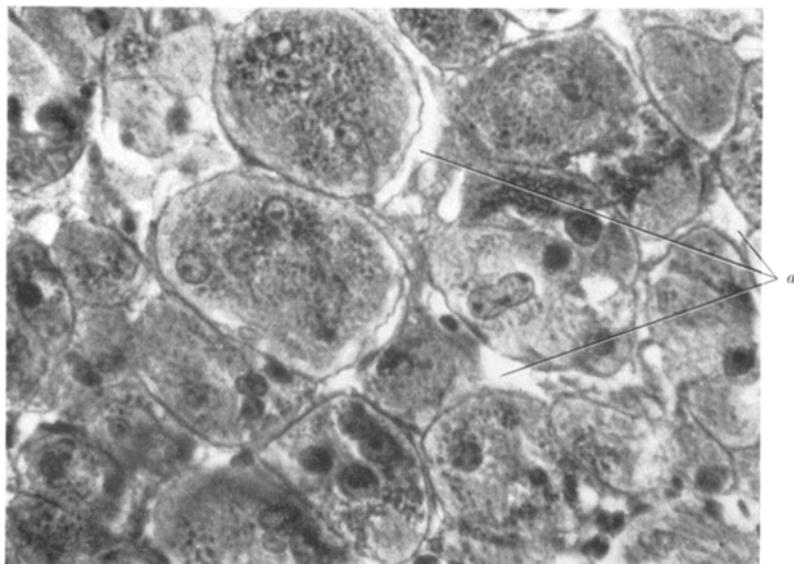


Abb. 6. Pigmentiertes Adenom der Nebennierenrinde. Einschließung verschieden großer Zellkomplexe durch Gitterfasern. Undeutliche Zellgrenzen. Differente Kerngrößen. Klaftende Capillaren (a) Fall 1. Rechte Nebenniere. Silberimprägnation. 650 ×.

ließ sich das Pigment mit Fettfarbstoffen (Sudan III und Sudan-Schwarz) stets positiv, mit der Methode nach FISCHLER teilweise positiv anfärben. Mit Nilblau färbte es sich stets positiv blau, ebenso wurde eine scharfe rotviolette Anfärbung mit Gentianaviolett nach VOLKMANN erzielt. Mit die besten elektiven Färbeergebnisse lieferte die Giemsafärbung, bei der sich das Pigment scharf blaugrünlich anfärbt. Als wesentliches Kennzeichen fand sich, daß die sog. *argentaffine Reaktion* gegen Silbernitrat negativ war. Somit konnte zusammenfassend der Beweis erbracht werden, daß kein melanotisches Pigment vorlag, sondern die Pigmentkörner zur Sammelgruppe des sog. *Lipofuscins* gehören.

S.-Nr. 460/52. 61jähriger Mann, der an einem embolisch bedingten frischen Herzinfarkt verstarb. Neben einem Diabetes fand sich eine Arteriosklerose. Als Nebenbefund saß in der rechten Nebenniere ein etwa linsengroßer, stark braun pigmentierter Knoten. Keine Hyperplasie, keine Umbauzeichen der Rinde, Mark regelrecht.

S.-Nr. 518/52. 73jährige Frau, die seit Jahren an Herzbeschwerden leidet. Bei der Sektion fanden sich rezidivierende Herzinfarkte und die Zeichen einer chronischen Herzinsuffizienz. Wiederum als Nebenbefund in der linken Nebennierenrinde ein linsengroßer pigmentierter Knoten. Keine Hyperplasie, kein Umbau der Rindenschichten. Mark von gewöhnlichem Aufbau.

Mikroskopischer Befund. Die Zonen der Rinde zeigen in beiden Fällen die regelrechte Dreiteilung, wobei die Zona reticularis durch einen deutlichen schmalen Streifen gekennzeichnet ist. Jeweils findet sich nahe dem medialen Rand eine aus der Pigmentzone hervorgehende, vorwiegend in das Mark entwickelte, umschriebene Knotenbildung mit ziemlich scharfer Abgrenzung gegenüber den übrigen Rindenschichten. Das Zellbild entspricht dem der Zona reticularis mit mittelgroßen polygonalen, mit feinkörnigem Pigment beladenen Zellen, die durch weite Capillaren voneinander getrennt sind. Das Pigment verhält sich mikrochemisch und färberisch dem Lipofuscin entsprechend.

Besprechung der Befunde.

Fassen wir die makro- und mikroskopischen Befunde zusammen, so liegt im Fall 1 in beiden Nebennieren eine außergewöhnliche Hyperplasie der Rinde mit stellenweise kleinknotigem adenomatösen Umbau und mit Ausbildung eines rechtsseitigen fast hühnereigroßen Adenoms vor. Die starke Faltung der Oberfläche in Verbindung mit groben, von der Kapsel in die Rinde einstrahlenden Bindegewebssepten sowie das Auftreten mehrerer akzessorischer Rindenknötchen vervollständigen den Eindruck eines intensiven Umbaues. Das Mark ist durch die Umbauvorgänge versprengt und atrophiert. Der starken Pigmentierung entsprechend zeigt die Rindsubstanz feingeweblich überwiegend reticularisähnliche Strukturen bei Fehlen einer Zona fasciculata. Der Umstand eines so weitgehenden Umbaues der Rinde mit einem Durcheinander von Rinden- und Markteilen legt zunächst den Gedanken an eine entwicklungsgeschichtlich bedingte Mißbildung der Nebenniere nahe, die ihre Ursache in einer zu starken embryonalen Faltung mit hierdurch bedingter Verwerfung der Rinden- und Marksubstanz haben könnte. Die besonders starke Verlagerung von Teilen der ursprünglichen Zona reticularis könnte den Anlaß zur späteren Adenombildung gegeben haben. Dieser Deutung steht jedoch die seit den Untersuchungen

LANDAUS und insbesondere durch die neuen Befunde ROTTERS an der kindlichen Nebenniere gesicherte Tatsache entgegen, daß die sog. primäre Zona reticularis der fetalen Nebennierenrinde bei der postnatalen Involution der inneren Rindenschichten vollständig zugrunde geht, und zwar zu einer Zeit, in der die in der 2. Hälfte des Embryonalstadiums sich ausbildende Faltung der Rinde sich bereits vollzogen hat.

Der postnatale Aufbau der einzelnen Rindenschichten geht aus einer fasciculären Grundstruktur hervor, die sich aus der nichtinvolvierten Außenzone der Rinde entwickelt. Durch Segmentierung der innersten Schicht der neugebildeten Zona fasciculata entsteht, wie ROTTER gezeigt hat, erst die eigentliche Zona reticularis. Sie ist in ihren ersten Anfängen zwischen dem 2. und 3. Lebensjahr nachweisbar und ist als deutliche Zone erst etwa vom 5. Lebensjahr an vorhanden.

Aus vorstehenden Gründen erhellt, daß eine ontogenetisch durch Überfaltung und Verwerfung der Rindenschichten bedingte Stimulation gerade der Zona reticularis sehr unwahrscheinlich ist, es sei denn, man nimmt an, daß eine postnatale Involution überhaupt nicht stattgefunden hat.

Der Schlüssel zur Aufklärung der formalen Histogenese der vorliegenden Veränderungen und ihrer möglichen Ursachen scheint uns in der Betrachtung des *Gitterfaserbildes* zu liegen. Dieses ist nun sowohl in der Außen- wie in besonders breitem Ausmaß in der Innenzone der Rinde durch einen segmentartigen Umbau gekennzeichnet. Es finden sich kleinere und größere, von Gitterfasern eingescheidete Zellballen, die offenbar durch Abschnürung aus den Zellsäulen der nur undeutlich und in Resten vorhandenen Zona fasciculata entstanden sind. Nach BACHMANN, dessen Studien eine Bestätigung in den Untersuchungen ROTTERS an der kindlichen Nebenniere fanden, läßt nun die zunehmende Einscheidung kleinerer Zellkomplexe auf durch zurückgehende Funktion bedingte *regressive* Vorgänge schließen. Die Histologie der postnatalen sowie der senilen Involution der Nebennierenrinde zeigt, daß in der Tat funktionell gesteuerte regressive Vorgänge mit einer derartigen Umwandlung des Gitterfaserbildes konstant einhergehen. Es muß daher auf Grund der vorhandenen Gitterfaserstrukturen für unsere Beobachtung der Schluß gezogen werden, daß *ursprünglich* eine *diffuse Hyperplasie der Zona fasciculata vorgelegen hat und die jetzt vorherrschenden Veränderungen sekundärer Natur sind*. Für die Richtigkeit dieser Auffassung sind meines Erachtens die beigegebenen Abb. 4 und 5 beweisend. Damit stimmt insbesondere auch die Beschaffenheit der gleichzeitig vorliegenden Adenombildungen überein, die — wie schon aus der gelblichen Sprenkelung makroskopisch ersichtlich — noch herdförmig fett- und lipoidreiche Bezirke aufweisen, wie sie den Adenomen der Zona fasciculata eigen sind.

Die experimentellen Ergebnisse TONUTTIS einerseits sowie SELYES und seiner Mitarbeiter andererseits haben gezeigt, daß die Zona

fasciculata als die corticosteronproduzierende und durch das corticotrope Hormon der Hypophyse stimulierte Rindenschicht anzusehen ist, wobei es in der Regel bei erhöhter Beanspruchung zu einer Hyperplasie derselben kommt. Kloos und seine Mitarbeiter SCHROEDER und VEHLOW konnten bei älteren Menschen beiderlei Geschlechts mit verschiedenen Allgemeinkrankheiten, besonders bei *chronischen Inanitionszuständen* eine Hyperplasie der Zona fasciculata mit adenomatösem Umbau beobachten. Sie sahen die Veränderungen als Ausdruck einer Anpassung des Organs an gesteigerte funktionelle Reize mit erhöhtem Hormonbedarf an. Das gleiche gilt für die sub- und extrakapsulären Adenome, die nach W. ROTTER aus dem sog. Kapselblastem der Nebennierenrinde entstehen, während des Kindesalters zur Zeit des stärksten Rindenwachstums ihr Maximum erreichen, sich im 3. Jahrzehnt zurückbilden und später jederzeit wieder proliferieren können, sofern ein erhöhter Hormonbedarf besteht. Unter diesen Bedingungen können nach BÜNGELER bis *faustgroße Hyperplasien* bzw. *Adenombildungen* entstehen.

In unserem Fall lag ebenfalls ein schwerer, langsam über 1 Jahr hin ausgebildeter Inanitionszustand vor, hervorgerufen durch einen scirrhösen Krebs des Magens mit völliger Appetitlosigkeit des Erkrankten. Die klinische Anamnese erlaubt somit unseres Erachtens den Schluß, die außergewöhnlich starke Hyperplasie der Nebennierenrinde mit Beteiligung der aus dem Kapselblastem hervorgegangenen Rindenknötchen als Ausdruck eines regulatorischen Geschehens anzusehen, wodurch das Organ befähigt wird, dem erhöhten Hormonbedarf gerecht zu werden. Die adenomatösen Umbauvorgänge in den kapselaren Rindenteilen sind nach Kloos als Folgen des protrahierten Verlaufes anzusehen.

Dabei ist zu berücksichtigen, daß durch interkurrente Infekte — der Patient hat mehrfach heftige grippöse Infekte mit rezidivierenden Bronchitiden durchgemacht — das morphologische Bild der Nebennierenrinde durch Verminderung des Fettgehaltes oder durch Gefügeänderungen auf Grund von Zelluntergängen beeinflußt wird, wodurch eine Anpassung stellenweise nur noch herdförmig, d. h. in knotig-adenomatöser Form möglich ist.

Die geschilderte regressive Umwandlung der hyperplastischen Fasciculata mit Ausbildung von Glomerulosastrukturen in der Außenzone und der fortschreitenden Reticularisierung der Innenzone ist nun möglicherweise das Kennzeichen einer protrahiert verlaufenden hormonellen *Erschöpfung*. Auch Kloos konnte in einigen seiner Inanitionsfälle peripher fortschreitende Abbauzeichen der Fasciculata, zum Teil kombiniert mit Involution der Außenzone beobachten, vermerkt aber nichts über eine Zunahme des Pigmentgehaltes. Die Besonderheit unserer Beobachtung besteht somit in der starken braunen Pigmentierung der reticularen Rindenteile. Und zwar ergibt sich eine deutliche Beziehung zwischen der *Abnahme* des Fett- und Lipoidgehaltes der Rinde und der *Zunahme* der Pigmentkörnchen. Es liegt daher nahe, die Pigment-

körnchen als Abbauprodukte des Zellprotoplasmas und seiner fetthaltigen Speichersubstanzen aufzufassen, zumal die am stärksten pigmentierten Zellen auch allgemeine Degenerationszeichen aufweisen in Form von Kernpyknosen und Protoplasmaverdichtung. Man darf unseres Erachtens aus dem unmittelbaren Nebeneinander und den fließenden Übergängen von großen fett- und lipoidreichen Zellen zu noch gleichgroßen, aber schon feinpigmenthaltigen Zellelementen und schließlich zu grob-pigmentierten, pyknotisch degenerierten Zellen *auf eine sehr schlechend verlaufende Änderung des zugrunde liegenden hormonellen Chemismus schließen*.

Stichprobenartig vorgenommene Untersuchungen von hyperplastischen Nebennieren mit kleinknotigem Rindenumbau und Zeichen beginnender Entfettung scheinen zu bestätigen, daß die Entfettung einerseits zwar mit einer reticularisartigen Umwandlung der zuvor fasciculären Rinde einhergeht, andererseits aber eine Zunahme des Pigmentgehaltes trotz deutlicher Zellverkleinerung nicht ersichtlich ist. Dieser Unterschied legt die Vermutung nahe, daß die Pigmentierung regressiv umgewandelter Rindenteile von dem Zeitfaktor der Transformation abhängig ist. Die Aufklärung dieser Verhältnisse und weiter der Beziehungen zu histologischen Struktur der Hypophyse und der Gonaden muß systematischen Untersuchungen vorbehalten sein. Von Bedeutung erscheint in diesem Zusammenhang der Hinweis, daß die regressiven Veränderungen der äußeren und inneren Rindenzone mit den experimentellen Befunden der Nebennieren hypophysektomierter Ratten übereinstimmen (TONUTTI).

Anzeichen für eine hormonelle Aktivität der in unserem Fall so hochgradig hyperplastischen Nebennieren und ihrer Adenome mit auffälligen korrelativen Veränderungen anderer innersekretorischer Organe, insbesondere der Geschlechtsdrüsen, ließen sich aus dem makroskopischen Befund nicht ersehen.

Die vergleichende histologische Analyse der oben mitgeteilten 2 kleineren pigmentierten Rindenadenome einerseits und der diffusen pigmentierter Rindenhyperplasie mit pigmentierter Adenombildung andererseits führt zu dem Ergebnis, daß zwischen beiden erhebliche formalgenetische Unterschiede bestehen. Die *ersteren* stellen umschriebene und geschlossene wachsende, zumeist nicht über erbsgroße Gewächsbildungen der sonst *unveränderten* Pigmentschicht der Rinde dar; sie sind innersekretorisch stumm. Ihre Zellgröße sowie die feinkörnige Form ihres lipofuscinartigen Pigmentes entsprechen genau den Zell- und Pigmentverhältnissen der Zona reticularis. Beziehungen zu hyperplastischen Veränderungen der übrigen Rindenschichten lassen sich ebensowenig nachweisen wie signifikante Zusammenhänge mit anderen allgemeinen oder Organbefunden. Zu der Entstehungsweise dieser nicht selten vorkommender echten pigmentierten Adenome der Zona reticularis — ob dys- oder epigenetisch — kann hier nicht Stellung genommen werden. Dagegen erweist sich die doppelseitige hochgradige, diffuse pigmentierte Hyperplasie der Nebennierenrinde mit pigmentierten Adenombildungen als ein besondere:

Befund, der — an einem gleichartigen Fall — von M. B. SCHMIDT zu *Unrecht* als „doppelseitiges diffuses pigmentiertes Adenom der Zona reticularis“ bezeichnet ist. Abgesehen von der widerspruchsvollen Begriffsbildung eines „diffusen“ Adenoms zeigen die mit der Pigmentierung und Vergrößerung einhergehenden strukturellen Rindenveränderungen einen durchaus organischen Charakter, so daß allein die Bezeichnung *diffuse pigmentierte Hyperplasie* der Rinde gerechtfertigt ist. Die zugleich vorkommenden mehrfachen Adenombildungen müssen in diesem Zusammenhang als knotige adenomatöse Hyperplasien angesehen werden. Der histologische Befund, im einzelnen die Struktur des Gitterfaserbildes, die Größe der Zellen, die Form des Pigmentes und nicht zuletzt das Verhältnis von Lipoidgehalt und Pigmentreichtum der Rindenzellen, spricht gegen das Vorliegen einer Hyperplasie der Zona reticularis, er zwingt vielmehr zu der Deutung, daß ursprünglich eine Hyperplasie und Adenombildung der Zona fasciculata vorgelegen hat. Das Gesamtkrankheitsbild einer schweren schleichenenden Krebskachexie und Inanition erklärt in Übereinstimmung mit schon bekannten Befunden (KLOOS) die durch vermehrten Nebennierenrinden-Hormonbedarf bedingte Hyperplasie. Die Pigmentierung und der reticularisartige Umbau der Rinde sind demnach nur sekundäre, vermutlich regressive Veränderungen, deren hormoneller Chemismus ungeklärt bleibt. Es besteht somit keine Berechtigung, die diffuse pigmentierte Rindenhyperplasie beider Nebennieren und ihre Adenombildungen als autonome Gewächsbildung der Zona reticularis zu bezeichnen.

Zusammenfassung.

Neben den allgemein bekannten pigmentierten Adenomen der Zona reticularis, die zumeist als umschriebene einseitige kleine Knoten auftreten, kommen diffuse pigmentierte Hyperplasien in Verbindung mit pigmentierten Adenombildungen vor. Die histologische Untersuchung eines solchen bei einem hochgradig kachektischen Mann beobachteten Falles ergibt, daß diesen Veränderungen eine diffuse und adenomatöse Hyperplasie der Zona fasciculata zugrunde liegt. Die diffuse braune Pigmentierung beruht auf Ablagerungen eines grobkörnigen Pigmentes, dessen färberische und chemische Eigenschaften dem sog. Lipofuscin entsprechen. Die Pigmentierung, die histologisch zugleich mit einer reticularisartigen Umwandlung der Fasciculata einhergeht, ist als eine sekundäre, vermutlich regressive Veränderung anzusehen. Die feingeweblichen Zusammenhänge und ihre möglichen Ursachen werden an Hand vergleichender Untersuchungen und unter Berücksichtigung bekannter Ergebnisse dargelegt.

Literatur.

BAKER, M. R.: Arch. of Path. **26**, 845 (1938). — BÜNGELER, W.: Verh. dtsch. Ges. Path. (35. Tagg) **1951**, 10. — DAVIDSON: Verh. dtsch. Ges. Path. **1909**, 244. — HEILMANN, O.: Dtsch. Gesundheitswesen **17**, 514 (1946). — HUECK, W.: Pigmentstudien. Habil.-Schr. München 1912. — KLOOS, K.: Verh. dtsch. Ges. Path. (32. Tagg) **1950**, 176. — KNISELY, R. M., and A. L. BAGGENSTOSS: Arch. of Path. **42**, 345 (1946). — LANDAU: Zit. nach A. DIETRICH u. H. SIEGMUND, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. VIII, S. 956. — LUCKSCH, F.: Beitr. path. Anat. **53**, 324 (1912). — ROTTER, W.: Virchows Arch. **316**, 590 (1949). — Z. Zellforsch. **34**, 547 (1949). — SCHMIDT, J.: Frankf. Z. Path. **9**, 400 (1911). — SCHMIDT, M. B.: Virchows Arch. **254**, 606 (1925). — SCHRÖDER: Diss. Kiel 1951. — SELYE, H.: Dtsch. med. Wschr. **1951**, 965, 1001. — TONUTTI: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **50**, 495 (1941); **51**, 346 (1942). — Z. Zellforsch. **33**, 336 (1945). — TUCZEK: Beitr. path. Anat. **58**, 262 (1914). — VEHLOW: Diss. Kiel 1951.

Dr. C. J. LÜDERS,

Patholog.-Anatom. Abt. des Städt. Wenckebach-Krankenhauses
Berlin-Tempelhof.