

Aus der Inneren Abteilung des Krankenhauses
Charlottenburg-Westend.

Ueber Heilung des Morbus Addisonii nebst Bemerkungen über die Pathogenese dieser Krankheit.¹⁾

Von E. Grawitz.

M. H.! Heilungen bei ausgesprochener Addisonscher Krankheit gehören zu den Seltenheiten, und ich glaube, daß schon aus diesem Grunde und nicht minder in Rücksicht auf die angewandte Therapie, die Vorstellung dieses früheren Patienten des Charlottenburger Krankenhauses von Interesse sein wird.

Herr S., der in früherer Kindheit sehr schwächlich gewesen war, sich später aber kräftig entwickelt und keine besonderen Krankheiten überstanden hatte, trat mit 17 Jahren beim Magistrat in Charlottenburg als Bureaubeamter und am 1. April 1902 im Alter von 22 Jahren als Einjährig-Freiwilliger in ein Garde-Infanterie-Regiment ein. Nachdem ihm der militärische Dienst während der ersten Monate nicht schwer gefallen war, verwandte er später seine ganze freie Zeit zu Vorbereitungen auf das Sekretärexamen beim Magistrat und wurde hierdurch schlaffer, sodaß ihm das Manöver beschwerlich wurde und er einmal „umfiel“. Von Ende September bis Mitte November war er wegen eines Mittelohrkatarrhs in Behandlung und als er darauf in den Dienst zurückkehrte, fiel allgemein seine eigentümlich bräunliche Hautfärbung auf. Er fühlte sich in der Folgezeit sehr schlaff und wurde im März 1903 wegen seines elenden Aussehens von seinem Hauptmann ins Lazarett geschickt. Nach Beendigung seiner Militärzeit tat er wieder beim Magistrat Bureaudienst und suchte wegen zunehmender Schwäche am 14. April 1903 das Krankenhaus auf.

Bei der Aufnahme zeigte der Kranke das Bild hochgradiger allgemeiner Kraftlosigkeit, sodaß selbst das Aufrichten im Bette mühsam war; die Muskulatur war schlaff, die Kraft der Hände (am Dynamometer gemessen) sehr gering. Gesichtsausdruck schwer leidend. Die ganze Haut war bräunlich verfärbt, namentlich das Gesicht, die Handrücken waren dunkelbräunlich und stachen auffällig gegen die hellen Nagelbetten ab, ebenso waren Hals, Achselhöhlen, Inguinalgegenden direkt dunkelbraun. Die Wangenschleimhaut zeigte streifen- und flächenförmige, bräunliche Flecke, die Lippen sahen bläulichbraun aus, „als habe er Heidelbeeren gegessen“.

Der sonstige Befund an den inneren Organen bot nichts Krankhaftes dar, außer dem Verdauungsapparat. Die Magengegend war auf Druck schmerzhaft, es bestand völlige Appetitlosigkeit, dauerndes, heftiges Erbrechen aller Speisen. Ein Probefrühstück ergab ganz schwache Salzsäurereaktion bei starker motorischer Insuffizienz und Stagnation der Ingesta im Magen. Die Temperatur war normal, der Urin frei von pathologischen Bestandteilen. Das spezifische Gewicht des Blutes betrug 1056, es fanden sich keine morphologischen Veränderungen im mikroskopischen Bilde. Augenhintergrund intakt. Motilität, Sensibilität und Reflexe der Extremitäten ohne Besonderheit, ebenso wie der sonstige Nervenstatus.

Dieser kurz geschilderte Befund zeigte somit die charakteristischen Erscheinungen der Addisonschen Krankheit, und zwar war die Adynamie eine so schwere, daß die Prognose, auch quoad tempus, von Anfang an sehr ungünstig erschien.

Die auffällige sekretorische und motorische Insuffizienz des Magens veranlaßte mich, eine ausgiebige Behandlung dieses Organs durch Kochsalzspülungen vorzunehmen, die bei der hochgradigen Kraftlosigkeit des Patienten anfangs auf Widerstand stießen, bis er ihren günstigen Einfluß selbst empfand. Es wurden fernerhin flüssige Nahrungsmittel durch die Schlundsonde unmittelbar nach ausgeführter Spülung in den Magen eingegossen, die nur selten durch Erbrechen wieder herausbefördert wurden.

1) Vortrag im Verein für innere Medizin am 6. Mai 1907. (Diskussion s. No. 23, S. 946)

Ferner erhielt der Kranke Nahrklystiere, aber keine Medikamente außer Salzsäure. Unter dieser rein diätetischen Therapie besserte sich das Allgemeinbefinden, auch die Schwäche des Magens, doch blieb die HCl-Sekretion stets äußerst geringfügig. Die grobe Kraft nahm erheblich zu, und Patient konnte am 20. Mai, also nach fünfwöchiger Behandlung, mit 14 Pfund Gewichtszunahme, in ganz gutem Zustande zur Nachkur nach Liebenstein reisen. In der Pigmentierung der Haut und Schleimhäute hatte sich nichts geändert.

Der Aufenthalt in dem genannten Bade hatte nicht den gewünschten Erfolg gehabt, Patient hatte wiederum 12 Pfund an Gewicht verloren und kam zum zweiten Male, diesmal allerdings nicht so schwer krank wie das erste Mal, am 7. Juli 1903 zur Aufnahme. Der Befund bot dasselbe Bild allgemeiner Kraftlosigkeit, Appetitlosigkeit, Muskelschwäche wie im April, doch trat das Erbrechen nicht so in den Vordergrund, auch war die motorische Schwäche des Magens weniger ausgesprochen. Dagegen zeigte sich nunmehr bei den fortlaufenden Beobachtungen ein völliges Versiegen der HCl-Sekretion, die bis auf den heutigen Tag nicht wiedergekehrt ist. Auch jetzt wurde dieselbe Behandlung des Intestinaltraktes durchgeführt, ohne weitere Medikamente, und Patient konnte wiederum, am 14. August 1903, in wesentlich gebessertem Zustande entlassen werden.

Die Hauptpigmentierungen gingen in dieser zweiten Behandlungsperiode an abzublassen, doch war noch im Herbst desselben Jahres die Färbung so charakteristisch, daß auch der militärärztliche Gutachter die Dienstunfähigkeit wegen Addisonscher Krankheit erklärte.

Der günstige Einfluß der geschilderten Therapie auf das Allgemeinbefinden dieses Kranken bildet nicht unsere einzige derartige Beobachtung, vielmehr hatten wir bereits einige Zeit zuvor einen anderen Addisonkranken mit gleichen Erscheinungen von seiten des Intestinaltraktes und mit gleicher Behandlung sich ebenso günstig erholen sehen, sodaß er mit einer Gewichtszunahme von 32 Pfund in bestem Allgemeinbefinden entlassen werden konnte.¹⁾

Bei dem heute vorgestellten Patienten lagen nun die Verhältnisse insofern günstig, als es für mich möglich war, denselben dauernd zu beobachten und mit Weisungen zu versehen, die der sehr intelligente Herr durch die vier Jahre tadellos befolgt hat. Er hat durch eine zweckmäßige, vorzugsweise vegetabilische Diät, Vermeidung von Alkoholis, Einnahme von Salzsäure und Stomachicis, sowie vorsichtige Lebensweise seit dem Herbst 1903 bis jetzt es erreicht, daß nicht nur kein Rückfall eingetreten ist, sondern abgesehen von der Adynamie und sonstigen Allgemeinerscheinungen auch die Pigmentierungen der Haut und Schleimhäute so weit geschwunden sind, daß, wie Sie sich überzeugen können, kaum noch Spuren davon nachweisbar sind. Ich habe infolgedessen vor einigen Monaten kein Bedenken getragen, den Patienten nunmehr als definitiv geheilt zur lebenslänglichen Anstellung bei seiner Behörde vorzuschlagen.

Von Interesse ist, daß er sich vor einigen Wochen einen tuberkulös degenerierten Hoden hat entfernen lassen. Sonstige Zeichen von Tuberkulose sind niemals bei ihm bemerkt worden.

Darf man somit wohl mit Recht von einem geheilten Falle von Addisonscher Krankheit sprechen, so ist es nicht uninteressant, sich die Frage vorzulegen, wie wohl der günstige Einfluß der geschilderten Therapie auf den Verlauf dieser Krankheit zu erklären ist.

Bei der Entstehung der Bronzekrankheit ist die eigenartige Tatsache zu berücksichtigen, daß es einerseits Bronzekranke gibt, bei welchen die Nebennieren nicht entartet sind, und daß andererseits Erkrankungen der Nebennieren bei der Sektion gefunden werden, ohne daß Bronzekrankheit in vivo bestand. Diese bisher nicht wohl erklärlichen Fälle sind dem Verständnis näher gerückt durch die Entdeckungen des chromaffinen Systems in den Nebennieren und sympathischen Ganglien durch Kohn²⁾ und die wertvollen klinischen Beobachtungen über die Bedeutung dieser Substanz durch Wiesel,³⁾ Chvostek⁴⁾ u. a. Als „chromaffine“, d. h. durch Chromsalze sich elektiv färbende Zellen bezeichnet

Kohn ein System von Zellen, welches sich in der Marksubstanz der Nebennieren, den sogenannten Paraganglien der Nebennieren, an den verschiedensten Stellen des Sympathikus und in der Glandula carotica findet. Nach den Untersuchungen der genannten Autoren soll die wirksame Substanz der Nebennieren in den chromaffinen Zellen enthalten sein, während die Rindensubstanz z. B. keine blutdruckerhöhende Wirkung zeigt, die chromaffinen Zellen des Sympathicus sollen dieselben Funktionen wie die der Nebenniere ausüben, und bei Zerstörung dieser letzteren sollen Hyperplasien der chromaffinen Substanzen in den Paraganglien und im Sympathicus vikariierend auftreten können.

Es ist nun durch Wiesel auf Grund sorgfältiger anatomischer Untersuchungen die Ansicht ausgesprochen worden, daß die Addisonkrankheit eine primäre Erkrankung des chromaffinen Systems sei, gleichgültig ob dieselbe in der Nebenniere oder im benachbarten sympathischen System beginnt, daß diese Krankheit also bei intakter Nebennierenrinde sich entwickeln kann, daß sie andererseits aber auch bei ausgedehnter Erkrankung der Nebennieren fehlen kann, sofern die außerhalb gelegene chromaffine Substanz vikariierend eintrete.

Es ist klar, daß diese Ansicht die erwähnten Schwierigkeiten in der Ätiologie unserer Krankheit beseitigt, es bleibt aber zunächst abzuwarten, ob sich die Befunde Wiesels über das Verhalten der chromaffinen Substanz in Zukunft bei allen Fällen von Addisonscher Krankheit bestätigen werden. Auffällig muß es immer bleiben, daß bislang so wenig Heilungen der Bronzekrankheit beobachtet sind, wenn eine so gute Regenerationsfähigkeit der chromaffinen Substanz in ihrem weit verbreiteten Gebiete vorhanden ist.

Bis zur definitiven anatomischen Entscheidung dieser Frage läßt sich meines Erachtens der Gedanke nicht von der Hand weisen, daß die Bronzekrankheit vielleicht überhaupt keine ätiologische Einheit besitzt, daß sie vielmehr auch ohne primäre Erkrankung der Nebenniere, resp. der chromaffinen Substanzen zustande kommt. Wir kennen z. B. die sogenannte „Vagabundenkrankheit“, bei welcher sich Braunfärbungen der Haut und auch der Mundschleimhaut wie beim Addison bei schlecht genährten, meist alkoholischen Menschen entwickeln, und es ist nach Ansicht von Autoritäten wie Neisser anzunehmen, daß nicht allein die mangelhafte Hautpflege, Parasiten etc. der Haut, sondern die schlechte Ernährung und Kachexie die Grundlage der Braunfärbung bilden. Es wäre also denkbar, daß auch bei schweren Ernährungsstörungen, die auf Erkrankungen des Intestinaltraktes beruhen, Adynamie und Bronzefärbung auftreten können.

Auf der andern Seite muß berücksichtigt werden, daß Hautverfärbungen nicht notwendig zum Bilde der Addisonischen Krankheit gehören, es gibt vielmehr zum Tode führende Kachexien ohne Bronzefärbung, welche auf Entartung der Nebennieren beruhen.

Diese Fälle haben nun wiederum eine große Ähnlichkeit mit gewissen Formen schwerer Kachexie, welche weder intra vitam noch bei der Obduktion einen Organbefund darbieten, der das schwere Siechtum und das tödliche Ende erklären könnte, Fälle, welche vielfach zu den sogenannten perniziösen Anämien gerechnet werden. Ich habe bereits vor einigen Jahren in einem Vortrage¹⁾ darauf hingewiesen, daß es nicht angängig ist, einen Todesfall auf perniziöse Anämie zurückzuführen, wenn der Blutbefund bis zum Ende des Lebens ein derartiger ist, daß das Leben mit den vorhandenen roten Zellen sehr wohl gefristet werden könnte, und wenn an eben diesen Zellen die charakteristischen Degenerationserscheinungen fehlen, die zum Wesen einer perniziösen Anämie gehören.

Gerade bei der Addisonischen Krankheit und ebenso bei den erwähnten tödlichen Kachexien ohne anatomischen Befund zeigen sich keine ausgesprochenen Degenerationen an den Erythrocyten, vielmehr erklärt sich die große Blässe

1) Von Dr. Hamel im Deutschen Archiv für klinische Medizin 1901, Bd. 71, näher beschrieben. — 2) Wiener klinische Wochenschrift 1903, No. 47. — 3) ibidem No. 32. — 4) Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse der allgemeinen Pathologie 1901, Bd. 9.

1) E. Grawitz, Ueber tödlich verlaufende Kachexien ohne anatomisch nachweisbare Ursachen. Berliner klinische Wochenschrift 1903, No. 25/26.

wohl richtiger durch atrophische Erscheinungen im Blute und den blutbildenden Organen, sodaß es sich weniger um eine Anämie als um eine Oligämie, ein Volumen sanguinis diminutum handeln dürfte. Es ist gewiß sehr bequem, alle diese ätiologisch dunklen Kachexien unter der Bezeichnung perniziöse Anämien zusammenzufassen; das Verständnis für die Entstehungsweise dieser verschiedenartigen Erkrankungen wird durch solch summarisches Verfahren aber nicht gefördert.

Gemeinsam ist allen diesen schweren Krankheiten das Bestehen schwerer gastrointestinaler Störungen, und ich habe die Vermutung ausgesprochen, ob nicht eine schleichende Kachexie der geschilderten Art in derselben Weise durch chronische Intoxikation vom Darmkanal zu erklären sei, wie wir dies bei der häufigsten Form der perniziösen Anämie nach neueren, besonders therapeutischen Beobachtungen mit voller Sicherheit annehmen müssen.

Die Beobachtungen nun, welche wir bei unseren beiden Addisonkranken mit der auffällig günstigen Einwirkung einer einfachen Therapie der Säuberung des Magendarmkanals und geeigneter Diätetik gemacht haben, lassen daran denken, daß die schweren Magendarmstörungen dieser Kranken nicht einfache symptomatische Folgen der Nebennierenentartung sind, sondern daß sie zum mindesten den deletären Verlauf der ganzen Krankheit zu begünstigen vermögen, ja es wäre sogar denkbar, daß auch ohne eine primäre Nebennierenerkrankung, lediglich durch eine chronische intestinale Intoxikation ein Marasmus mit Bronzefärbung entstände, wie wir es bei der Vagantenkrankheit auf der Basis chronischer Unterernährung und des Alkoholismus sehen. Die ausgiebige Säuberung des Magendarmkanals würde somit im Sinne einer Entgiftung wirken.

Das Verständnis für alle diese Kachexien hat eine weitere Förderung durch experimentelle Untersuchungen von Luksch¹⁾ erhalten, welcher nachwies, daß durch verschiedenartige Infektionen und Intoxikationen eine Schädigung der Nebennieren eintreten kann, welche einen Ausfall der Nebennierenfunktion bewirkt, sodaß die Extrakte dieser Organe ihre blutdruckerhöhende Wirkung verlieren. Es ist also sehr wohl denkbar, daß chronische, nach Art der Addisonkrankheit verlaufende Kachexien durch chronische toxische Einwirkung auf die Nebennieren entstehen und daß anderseits bei vorhandener Nebennierenentartung die regenerative Bildung und Funktion chromaffiner Substanzen durch die intestinale Intoxikation verhindert wird, sodaß wir infolge dieser Komplikation so selten wirkliche Heilungen bei ausgesprochenem Addison trotz der erwähnten Neigung der chromaffinen Substanz zu Regeneration sehen.

Es wird in Zukunft Aufgabe der anatomischen Forschung sein, das Gewebe der Nebennieren und des Sympathicus bei allen diesen schwierig zu erklärenden Kachexien sorgfältig zu untersuchen, es kann aber auch schon bei Lebzeiten in allen den Fällen, wo gastro-intestinale Störungen das Krankheitsbild beherrschen, versucht werden, durch die geschilderten einfachen Maßnahmen im Sinne der eben gegebenen Ausführungen für Beseitigung der deletären Giftstoffe im Verdauungskanal zu sorgen und dadurch günstig auf den Verlauf der Krankheit einzuwirken.