

DIE ERKRANKUNGEN

DER

NEBEN NIEREN.

VON

HOFRATH PROF. DR. EDMUND NEUSSER



WIEN 1897.

ALFRED HÖLDER

K. U. K. HOF- UND UNIVERSITÄTS-BUCHHÄNDLER

I. ROTHENTHURMSTRASSE 15.

DAS ÜBERSETZUNGSRECHT HÄNGT AUSSCHLIESSLICH VOM VERFASSER AB.



DRUCK VON FRIEDRICH JASPER IN WIEN.

Die Krankheiten der Nebennieren.

Anatomie und Histologie der Nebennieren.

Die Nebennieren sind paarige Organe, welche helm- oder kappenartig dem oberen Pole der beiden Nieren aufgesetzt erscheinen. Es wäre unbegründet, aus dieser Lagerung eine innigere Zusammengehörigkeit der Niere und Nebenniere zu vermuthen. Beide Organe sind vielmehr fast völlig unabhängig von einander, was sich auffällig genug darin documentirt, dass die Nebennieren in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle Lageveränderungen der Nieren nicht mitmachen.

Im Allgemeinen ist die Lagerung der beiden Organe auch nicht symmetrisch. Die rechte liegt, wie die rechte Niere, gemeiniglich etwas tiefer als die linke; auch passt sie nicht genau dem oberen Pole der Niere an, während die linke ein Weniges mehr an deren Innenseite gerückt erscheint.

Was die Form der Nebennieren anlangt, so sind sie flache Organe mit zwei grossen, annähernd nach vorne und rückwärts schauenden, beim Erwachsenen öfters gefurchten Seitenflächen, welche oben in einer stark convexen stumpfen Kante ineinander übergehen, am unteren Rande concav begrenzt und durch eine schmale, wiederum concave Grundfläche von einander getrennt sind. Ihr Grundriss entspräche also annähernd einem an der Spitze abgerundeten Dreiecke mit etwas concaver Basis.

Doch ist auch die Form der beiderseitigen Organe nicht völlig übereinstimmend, offenbar in Folge der verschiedenen Druckwirkung von Seiten der Nachbarorgane. Die rechte Nebenniere ist constant merklich schmaler und dafür höher als die linke.

Bezüglich der Grösse zeigen die Nebennieren individuell beträchtliche Schwankungen. Sichere Grössendifferenzen bei männlichem und weiblichem Geschlechte wurden nicht gefunden; dagegen scheint die Rasse insofern von Einfluss zu sein, als bei den Negern nach mehrfachen Angaben die Nebennieren auffallend grösser und pigmentreicher sind.

Von ganz zweifellosem Einflusse aber auf die Grösse der Nebennieren ist das Alter des Individuums. In den ersten Monaten der Fötal-

periode übertrifft die Nebenniere an Grösse beträchtlich die Niere: im sechsten Monate ist sie jedoch nur mehr halb so gross wie diese; beim Neugeborenen ist das Verhältniss wie 1:3, beim Erwachsenen wie 1:28. In hohem Alter atrophiren die Nebennieren noch weiter und nehmen eine derbere Consistenz an.

Nach Orth beträgt die Breite der normalen Nebenniere eines Erwachsenen 40 bis 55, ihre Höhe 20 bis 35, ihre Dicke 2 bis 6 mm; das Gewicht 4·8 bis 7·3 g.

Die Nebenniere ist zu äusserst von einer mässigen Fettschichte umlagert und besitzt eine straffe, mit elastischen Fasern durchsetzte fibröse Kapsel (Tunica albuginea), welche reichliche radiäre Septen in das Parenchym des Organes schickt und darum nicht ohne Verletzung des letzteren abziehbar ist.

Die vordere Fläche zeigt näher der Basis eine tiefe Furche, in welcher wenigstens die grössten Blut- und Lymphgefässe und Nerven des Organes ein- und austreten; man hat sie daher auch als Hilus bezeichnet. Die Farbe des Organes von aussen her ist eine gelbbraunliche von verschiedener Nuance.

Auf dem Durchschnitte lassen sich sofort makroskopisch durch verschiedene Färbung zwei Antheile unterscheiden: ein peripherer: die Rindensubstanz, und ein centraler: die Marksubstanz. Die erstere zeigt eine deutliche radiäre Streifung und gelbliche Farbe; letztere lässt makroskopisch nur eine schwammige Structur erkennen und ist grauröthlich gefärbt. An der Grenze beider, jedoch noch zur Rindensubstanz gehörig, verläuft ein namentlich im höheren Alter dunkelbraun pigmentirter Streif: die intermediäre Zone Virchow's.

Auch in der Consistenz unterscheiden sich die beiden Substanzen, indem die Rindenzone derber und widerstandsfähiger, die Markzone weich, schwammig und leicht zerdrückbar ist.

Gehen wir nun auf den feineren Bau der Nebennieren ein, so haben wir zwei Elemente zu unterscheiden: ein bindegewebiges Stroma, von der Kapsel ausgehend, und das zellige Parenchym.

Das Stroma besteht zunächst aus relativ dicken Balken, welche durch die Rindensubstanz in radiärer Richtung gegen die Marksubstanz vordringen und sich hier in ein feines Netzwerk auflösen. Doch auch in der Rindensubstanz zweigen sich schwächere Bündel ab und bilden ein grobes Maschenwerk, in welches grössere und kleinere Zellgruppen des Parenchyms eingeschlossen sind. Im periphersten Antheile sind diese Maschen und die eingeschlossenen Zellhäuflein rundlich und klein, in der breiten Mittelpartie sind sie gleich den Balken radiär geordnet, lang gestreckt, gross, in den innersten Antheilen der Rindenschicht, entsprechend der intermediären Zone, sind sie wiederum kleiner, rundlich, zart. Nach

diesem histologischen Verhalten theilt man die Rindensubstanz seit Arnold in drei Zonen ein, welche von aussen nach innen gezählt, als *Zona glomerulosa*, *Zona fasciculata* und *Zona reticularis* bezeichnet werden; eine scharfe Grenze zwischen ihnen besteht jedoch nicht.

Von diesen gröberen Fächern des Stromas geht endlich noch ein feinstes Netzwerk aus, welches jede einzelne Zelle des Parenchyms umgibt.

In der Marksubstanz zerfasert sich das Stroma mehr gleichmässig und umspinnt die einzelnen Parenchymzellen mit einem feinsten Maschenwerke.

Die Fächer des Stromas sind allerorts von zu Gruppen geordneten Parenchymzellen erfüllt. In der Rindensubstanz haben dieselben eine verschiedene, theils cubische, theils kurz cylindrische oder unregelmässige Form. Die Gestalt der Gruppen ist durch die Form der Stromamaschen gegeben: in der *Zona glomerulosa* also rundlich, in der die Hauptmasse der Rinde bildenden *Zona fasciculata* aber säulen- oder zapfenartig, langgestreckt. Von einzelnen Beobachtern wurden neben soliden Zapfen auch solche mit zarten centralen Spaltbildungen nachgewiesen. In den Zellen dieser Zapfen hat man wiederholt bei Thieren und auch beim Menschen kleine, glänzende farblose Kügelchen gefunden, die auch im Blute der Nebennierenvene neben bräunlichen Schollen nachweisbar waren. Von ihrer Bedeutung soll später gesprochen werden.

Ausserdem aber sind normalerweise die Zellen namentlich in der *Zona fasciculata* von zahlreichen, verschieden grossen Fetttröpfchen durchsetzt (Fettinfiltration). Die Zellen der Intermediärzone enthalten endlich noch reichlich braune Pigmentkörnchen.

In der Marksubstanz haben die Parenchymzellen eine polygonale, unregelmässige, selbst sternförmige Gestalt; sie nehmen bei Behandlung mit Chromsäure oder chromsauren Salzen eine dunkelbraune Farbe an.

Was das Blut- und Lymphgefässsystem der Nebenniere anlangt, so ist schon von altersher der grosse Blureichthum des Organs bekannt und aufgefallen. Die Arterien stammen theils direct aus der Aorta (*Art. suprarenalis media*, der Hauptast, der durch den Hilus eintritt); theils aus den Arterien des Zwerchfells, die absteigende Aeste (*Arteriae suprarenales superiores*); theils aus jener der Niere, die aufsteigende Stämmchen (*Art. supraren. infer.*) entsenden. Diese Arterien lösen sich, folgend den Balken und feinsten Verzweigungen des Stromas der Nebenniere, in ein ziemlich weites, sehr dichtes Capillargebiet auf, das in der Marksubstanz am mächtigsten entwickelt ist und sich hier wiederum zu Venenstämmchen sammelt, von denen das grösste, die *Vena suprarenalis centralis*, sich rechts direct, links meist durch Vermittlung der Nierenvene, in die untere Hohlvene ergiesst.

Die Beziehungen zwischen Capillarsystem und Parenchymzellen sind ausserordentlich nahe, indem nach gründlichen histologischen Untersuchungen die Endothelien der Capillaren unmittelbar den Zellsträngen des Parenchyms anliegen, ja nach Manasse in der Marksubstanz sogar grössere Parenchymzapfen direct in die Capillaren hineinragen und unmittelbar vom Blute gespült werden.

Die Lymphgefässe der Nebenniere sind sehr zahlreich, haben ihre Anfänge zwischen den Zellen der Rindensubstanz, sammeln sich in der Markzone zu einem die Vene umspinnenden Netzwerke und verlassen mit ihr das Organ, um in die Lymphgefässe der Niere zu münden.

Nicht minder auffallend als der Reichthum der Nebenniere an Gefässen ist der an Nerven, die das Organ theils als marklose Sympathicusfasern vom Plexus solaris und anderen benachbarten Geflechten, theils als markhaltige Fasern vom Splanchnicus, Vagus und Phrenicus bezieht. Namentlich in der Marksubstanz sind in die äusserst zarten Flechtwerke der Nervenfasern ganze Ganglienzellennester eingelagert.

Entwicklungsgeschichte.

Auf dem Gebiete der Entwicklungsgeschichte der Nebennieren herrscht noch grosse Uneinigkeit unter den Forschern. Nicht nur nehmen die Meisten für die beiden Substanzen der Nebennieren eine getrennte Entwicklung an, sondern es bestehen auch über den Ursprung jeder dieser beiden Substanzen wiederum mindestens zwei verschiedene Ansichten.

Die Marksubstanz lässt die Mehrzahl der Autoren aus den Ganglienanlagen des Sympathicus entstehen; Rabl speciell meint, dass die Markzellen abgetrennte Ganglienzellen seien, die auf der embryonalen Entwicklungsstufe stehen geblieben sind. Eine Minderzahl von Autoren leitet die Markzellen von den Rindenzellen ab und lässt nur einzelne Ganglienzellen und Nervenfasern vom Sympathicus hineinwachsen.

Die Rindensubstanz lässt eine Reihe von Forschern aus einer Anhäufung von Bindegewebszellen am vordersten Abschnitte der Urniere entstehen. Andere Untersucher leiten die Rindensubstanz der Nebennieren aus einer Wucherung von Epithelzellen der Leibeshöhle her, welche letzteren wiederum entweder der Geschlechtsleiste oder der Urniere angehören sollen.

Michalkovic speciell sieht in den Nebennieren abgetrennte Theile der geschlechtlich undifferenzirten, also auf einem niedrigen Stadium der Entwicklung stehenden Geschlechtsdrüse, die mit der erfolgten Trennung andere physiologische Functionen eingegangen sind. Nach Rabl entwickelt sich bei Vögeln die Rindensubstanz aus den Vornieren-canalchen.

Zeitlich fällt die Entwicklung der Nebennieren mit der des Sympathicus und dem beginnenden Schwunde der Urniere zusammen.

Die beiden getrennten Anlagen vereinigen sich sehr bald, und zwar bildet die sympathische Anlage (Marksubstanz) anfänglich wenigstens theilweise die äussere Schichte. Später kehrt sich das Verhältniss um und allmählig umwächst die Anlage der Rindensubstanz die sympathische Anlage.

Ein Befund von hoher Bedeutung für die gesammte Pathologie der Nebennieren ist das sowohl bei Thieren als beim Menschen von einer grossen Reihe von Beobachtern beschriebene häufige Vorkommen von accessorischen Nebennieren. Man versteht darunter kleine, stecknadelkopf- bis erbsen- und höchstens bohngrosse versprengte Nebennierenkeime, welche im ganzen retroperitonealen Bauchraume, mit besonderer Vorliebe aber in der Sphäre des Genitalapparates sitzen können.

Beschrieben wurde ihr Vorkommen als sehr häufig am Hilus der Nebenniere und in ihrer nächsten Umgebung, hier wohl als abgetrennte Läppchen des Hauptorgans zu deuten; ferner im Plexus solaris, im Ganglion coeliacum, unter der Kapsel der Niere und in der Corticalis dieses Organes, an der Synchondrosis sacroiliaca, besonders häufig aber wiederum entlang dem Verlaufe des Samenstranges und der Vasa spermatica interna, vom Retroperitonealeavum bis zur Epididymis, und beim Weibe im Ligamentum latum, nahe dem Parovarium. Immer sollen sie auf der rechten Seite reichlicher vorkommen als auf der linken.

Diese accessorischen Nebennieren finden sich beim Menschen sehr häufig, nach Schmorl sollen sie sogar in 92% aller Leichen vorhanden sein; auch bei Thieren kommen sie vor, bemerkenswerther Weise aber bei einzelnen Thiergattungen ausserordentlich selten. So sollen z. B. die Meerschweinchen sich durch völligen Mangel accessorischer Nebennieren auszeichnen.

Die accessorischen Nebennieren bestehen gewöhnlich nur aus Rindensubstanz, doch sind in neuester Zeit mehrere Fälle, wo auch die Marksubstanz deutlich ausgebildet war, beobachtet worden (Dagouret, Pilliet).

Ihre Bedeutung liegt einerseits darin, dass sie bei Functionsuntüchtigkeit oder Zerstörung der regulären Nebennieren hypertrophiren und in deren Function eintreten können, so dass die durch den Mangel der Nebennierenfunction bedingten krankhaften Zustände trotz völliger Zerstörung dieser Organe ausbleiben: andererseits darin, dass diese Organkeime nicht selten degeneriren und der Sitz bösartiger Neubildungen werden können.

Pathologische Anatomie der Nebennieren.

1. Entwicklungsanomalien.

Vollkommener Mangel der Nebennieren wurde sowohl in früherer als namentlich in neuester Zeit mehrmals bei sonst ganz normalen Menschen festgestellt. Wenn auch einzelne dieser Fälle wegen der Möglichkeit, dass ein verlagertes hypoplastisches Organ übersehen wurde, nicht über allen Zweifel erhaben sind, so erscheint doch durch die neuesten Beobachtungen die Möglichkeit und das wenn auch seltene Vorkommen einer totalen Aplasie der Nebennieren sichergestellt.

Relativ häufig dagegen wurden Fälle von Verkümmerng (Hypoplasie) beobachtet, und zwar ausschliesslich bei Missbildungen, die Defecte des Grosshirns darboten, wie beispielsweise Hemicephalie, Cyklopie, Encephalocoele, Mikrocephalie und Syncephalie. Oftmals waren gleichzeitig andere Missbildungen, zumal im Gebiete des Genitalsystemes vorhanden. Immer aber trat die Verkümmerng der Nebenniere nur dann ein, wenn Antheile des vordersten Grosshirnabschnittes fehlten, von denen bekannt ist, dass sie sich bereits in der allerersten Zeit des fötalen Lebens entwickeln. Hydrocephalus, der immer erst in späteren Fötalperioden zur Entwicklung kommt, hat auf die Ausbildung der Nebennieren keinen Einfluss; ebensowenig Defecte der hinteren Hirnabschnitte.

Aus diesen Umständen schliesst Zander, der sich in neuester Zeit eingehend mit dieser Frage beschäftigt hat, dass nur die Anlage und Differenzirung der Nebennieren von der normalen Function der vordersten Hirnantheile abhängig sei; ist die Anlage einmal vollkommen ausgebildet, so ist ihre weitere Entwicklung vom centralen Nervensysteme unabhängig und wird durch Schädigungen desselben nicht mehr beeinflusst. Welche Bahnen den Einfluss des Grosshirns auf die Ausbildung der Nebennierenanlage vermitteln, ist bisher völlig räthselhaft.

Lageveränderungen der Nebennieren, beziehungsweise eines dieser Organe gehören zu den Seltenheiten. Bemerkenswerth ist, dass so gut wie niemals bei Verlagerung einer Niere die betreffende Nebenniere die Wanderung mitmacht, sondern an normaler Stelle zu finden ist.

Einmal wurde eine Vereinigung beider Nebennieren in Form einer Hufeisennebenniere beobachtet.

2. Hypertrophie und Atrophie.

Die Beantwortung der Frage, ob Hypertrophie der Nebennieren vorhanden sei, ist in manchen Fällen recht schwierig, da schon unter normalen Verhältnissen die Grösse dieser Organe beträchtlich schwankt. Bei kräftig gebauten und wohlgenährten Personen sind sie im Allgemeinen grösser und fettreicher, als bei schwächlichen und abgemagerten. Ausser-

dem ist die relative Grösse der Nebennieren bei Kindern und Negern zu beachten.

Mit gutem Rechte jedoch kann man von einer Hypertrophie sprechen, wenn es sich um eine sichere einseitige Vergrösserung bei Ausschaltung der Function des zweiten Organs durch Erkrankung oder Entfernung desselben handelt. Wir sprechen dann von compensatorischer Hypertrophie. Dieselbe betrifft beide Substanzen. In gleicher Weise können auch etwa vorhandene accessorische Nebennieren hypertrophiren und in die Function des normalen Organs eintreten.

Ueber einen ganz eigenthümlichen Fall von Hyperplasie der Nebennieren berichtet Marchand. Er fand enorme Vergrösserung beider Organe und einer im Ligamentum latum gelegenen accessorischen Nebenniere bei einem Individuum mit Hermaphroditismus spurius femininus und Atrophie der Ovarien. Marchand erklärt sich diesen Fall so, dass ein abnorm grosser Theil des noch undifferenzirten Coelomepithels, aus dem sich Nebennieren wie Geschlechtsorgane entwickeln, einseitig für die Bildung der Nebennieren auf Kosten der Eierstockanlage verwendet wurde.

Atrophie der Nebennieren tritt de norma im höheren Alter auf. Die Organe werden kleiner, dünner und schlaffer, das Fett schwindet aus ihren Parenchymzellen. Gewöhnlich ist damit eine stärkere Pigmentirung verbunden. Auch bei den verschiedensten kachektischen Zuständen büsst das Organ einen grösseren oder kleineren Theil des in den Zellen abgelagerten Fettes ein und wird kleiner. Pathologische Bedeutung kommt diesen Atrophien nicht zu.

Andererseits ist jedoch, wenn auch selten, eine krankhafte reine Atrophie beobachtet worden, ohne dass es möglich wäre, ein ätiologisches Moment hierfür anzugeben.

3. Degenerationen.

a) Trübe Schwellung des Nebennierenparenchyms kommt recht häufig bei acuten Infectiouskrankheiten, wie Typhus, Pneumonie, Sepsis, Erysipel, Scarlatina etc. zur Beobachtung, ganz analog dem gleichen Zustande in Leber, Herz und Niere. Die Zellen erscheinen wie bestäubt, Zell- und Kerngrenzen verschwommen. Vornehmlich wird die Rindensubstanz von dieser Veränderung ergriffen.

b) Die fettige Degeneration ist schwer zu diagnosticiren, weil die Zellen der Rindensubstanz schon normal, selbst beim Neugeborenen, reich mit Fett infiltrirt sind. — Beobachtet wurde ihr Vorkommen bei hereditärer Lues, bei Circulationsstörungen, Phosphorvergiftung und als weiteres Entwicklungsstadium der trüben Schwellung. Mikroskopisch ist die fettige Degeneration gegenüber der normalen Fettinfiltration charakterisirt

durch die Kleinheit der Fetttröpfchen bei gleichzeitiger Verkleinerung der Zelle und Atrophie des Kernes.

c) Hyaline und hydropische Degeneration sind nur als Raritäten zu erwähnen.

d) Recht häufig und deutlich ausgesprochen ist hinwiederum die amyloide Degeneration, die in gleich hohem Grade wie etwa in Milz, Niere und Darm bei allen für diese Entartung sonst als Aetiologie anzuführenden Zuständen vorkommt. Die Organe werden grösser, derber, erscheinen grau gefärbt und zeigen speckigen Glanz. Ihren Hauptsitz hat diese Degeneration in der Rinden- und der intermediären Schicht, doch wird in geringerem Grade meist auch die Marksubstanz befallen. Zuerst und vornehmlich degeneriren immer die Gefässwandungen, dann erst greift der Process auf die Bindegewebssepta über, niemals auf die Parenchymzellen selbst. Diese werden vielmehr durch das gequollene Zwischengewebe comprimirt, verlieren ihr Fett und atrophiren nach längerer Dauer der Erkrankung. — Namentlich in der Marksubstanz hat man auch grössere homogene Schollen amyloid degenerirten Zwischengewebes beobachtet.

4. Circulationsstörungen.

a) Hyperämie der Nebennieren ist recht häufig, und zwar zumeist passiv. Bei allen Erkrankungen der Nieren, des Herzens und der Lungen, die eine allgemeine Stauung veranlassen, ist diese in den Nebennieren bei dem grossen Gefässreichthum sehr ausgesprochen. Ausserdem findet man venöse Hyperämie relativ häufig bei Neugeborenen mit und ohne gleichzeitige Lues. Dauert die Stauung längere Zeit, so indurirt das Organ, seine Capillaren und Venen sind deutlich erweitert.

Active Hyperämie findet sich bei acuten Infectionen, namentlich bei schweren septischen als häufiger Befund und vereinigt sich nicht selten mit capillaren Hämorrhagien. Bei Meerschweinchen sind beide Zustände: Hyperämie und punktförmige Hämorrhagien constante Sectionsbefunde bei experimenteller Diphtherie-, Typhus- und Pyocyaneusinfection.

b) Anämie und anämische Nekrose kommen bei dem überreichen Blutgefässnetze der Nebennieren kaum je vor.

c) Blutungen finden sich nicht gerade selten. Ausser den bereits erwähnten capillaren Hämorrhagien finden sich grössere, oft sogar sehr ausgedehnte als Folge von Traumen, zumal bei Neugeborenen, oder bei venöser Hyperämie, bei hämorrhagischer Diathese, z. B. Leukämie, oder endlich in malignen Neoplasmen. Sie können unmittelbar lebensgefährlich werden, wenn ein Durchbruch erfolgt. Gewöhnlich jedoch bleiben sie abgesackt, ringsum von Nebennierensubstanz umgeben, und bilden die sogenannten Hämatoeme, von welchen Exemplare bis zu Mannskopf-

grösse beobachtet wurden. Nach längerem Bestande geht das Blut dieselben Veränderungen wie in anderen Blutungsherden ein; an der Peripherie setzen sich die Producte der Gerinnung an, der Blutfarbstoff verändert sich zu Methämoglobin und Hämatin und verleiht dem Ganzen eine gelbbraune Farbe. Schliesslich wird entweder der grösste Theil der Flüssigkeit resorbirt, das umgebende Gewebe schrumpft und wird nicht selten mit Kalkeinlagerungen durchsetzt, oder aber es entstehen Cysten, ganz analog den apoplektischen Cysten im Gehirn.

d) Thrombose in kleineren sowie in der Hauptvene, manchmal von der Hohlvene fortgesetzt, ist wiederholt beobachtet worden, zumeist ohne erhebliche anatomische Veränderungen im Organe selbst hervorzurufen, da sich immer sofort ein ausgiebiger Collateralkreislauf herstellt. Auch Kalkeinlagerung in solche Thromben, also Phlebolithenbildung wurde gesehen.

Embolien kommen als capilläre Bakterienembolien bei septischen Processen vor und führen zu mikroskopischen Nekrosen und punktförmigen Hämorrhagien.

5. Entzündungen.

Als acute Entzündung hat Virchow eine »hämorrhagische Entzündung« beschrieben, bei welcher er die Nebennieren geschwollen, äusserst hyperämisch und mit hämorrhagischen Infiltrationen durchsetzt fand. Zweifellos ist diese Entzündungsform, welche bei schweren Allgemeininfektionen septischer Natur (Septikämie, Scarlatina etc.) beobachtet wurde, mit der schon früher erwähnten activen Hyperämie mit Bakterienembolien und Hämorrhagien identisch.

Im Uebrigen kommen zellige Infiltrationen und Abscesse in verschiedenem Umfange als relativ seltene Erkrankungsprocesse vor, sei es metastatisch, sei es durch Fortleitung bedingt. Auch hat man ausnahmsweise anscheinend selbstständige Abscesse einseitig und doppelseitig beobachtet. Bei allen Abscessen kann Durchbruch ins benachbarte Bindegewebe oder in den Darm erfolgen.

Chronische productive Entzündung mit Neubildung fibrösen Bindegewebes und theilweiser Atrophie des Parenchyms wurde als Manifestation der Syphilis beobachtet. Starke Bindegewebsneubildung findet sich auch fast constant bei chronischer Tuberculose und wurde darum in früheren Decennien nicht selten als selbstständige Affection angesprochen.

6. Infectiöse Granulationsgeschwülste.

Von diesen kommen Syphilis und Tuberculose in Betracht.

Die Syphilis bildet nicht gerade häufig die typischen gummösen Neubildungen von Granulationsgewebe mit späterer centraler Nekrose und

peripherer Schwielenbildung. Dass sie sich manchmal atypisch als cirrhotische Entzündung manifestirt, wurde bereits erwähnt. Manchmal ist sie schwer von Tuberculose zu unterscheiden. Auch die syphilitische Gefässverdickung wurde hiebei beobachtet.

Ganz besonderes Interesse nimmt nun die Tuberculose der Nebennieren wegen ihrer Beziehungen zur Addison'schen Krankheit in Anspruch.

Acute und subacute Miliartuberculose ist gefunden worden, jedoch selten. In der erdrückenden Mehrzahl der Fälle haben wir es mit einer chronischen Tuberculose zu thun, die sich gerade durch einen ausserordentlich langsamen Verlauf und durch reichliche Bildung von Granulations- und Schwielengewebe auszeichnet, neben ausgesprochener Neigung zur Verkalkung oder wenigstens Eintrocknung der käsigen Herde.

Sie kommt einseitig oder häufiger beiderseitig und in letzterem Falle meist ungleichmässig zur Entwicklung. Ihren Ausgangspunkt nimmt sie in der Mehrzahl der Fälle von der Marksubstanz; doch sind gegen-theilige Beobachtungen, wo sie in der Rinde, oder gar in der Kapsel und dem pericapsulären Bindegewebe beginnt, gar nicht so selten.

Der Typus der tuberculösen Erkrankung ist der Conglomerattuberkel, der sich aus einer Gruppe von miliaren Knötchen gebildet hat. In seinem Centrum tritt Verkäsung ein, an der Peripherie bildet sich reichliches Granulationsgewebe mit Einstreuung neuer miliarer Tuberkelgruppen, die dann neuerlich verschmelzen und verkäsen können. Ein grosser Theil des Granulationsgewebes entwickelt sich zu einer straffen fibrösen Schwiele. So greift der Process bei jahrelanger Dauer allmähig auf das ganze Organ über, und nicht selten ist keine Spur normalen Nebennierengewebes mehr nachzuweisen. Manchmal greift die Bindegewebsneubildung auch über die Kapsel hinaus, es kommt zu einer Schwielenbildung um die Nebenniere, die Verwachsungen mit der Nierenkapsel und dem Zwerchfell und manchmal die theilweise Einbettung des Plexus solaris in ein derbes Schwielengewebe bedingt. Die Nebenniere wird durch diesen Process unregelmässig, höckerig vergrössert und sehr derb. An der Peripherie der käsigen Herde besteht häufig amyloide Degeneration.

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ist die Nebennierentuberculose nicht die einzige Localisation des Koch'schen Bacillus im Organismus. Gewöhnlich findet man andere Herde, und zwar primäre, in den Drüsen, den Lungen oder den Genitalien. Nur ausnahmsweise konnte eine primäre Nebennierentuberculose ohne eine Spur einer anderen Localisation constatirt werden. Eine solche localisirte Nebennierentuberculose bildet nicht selten den Ausgangspunkt für eine allgemeine Miliartuberculose, wobei der Einbruch des tuberculösen Herdes in die Nebennierenvene nachweisbar ist.

7. Neubildungen.

Neoplasmen können nicht nur von den eigentlichen Nebennieren, sondern auch von den versprengten Keimen derselben ausgehen, ja diese letzteren zeichnen sich, wie schon hervorgehoben wurde, durch eine besondere Neigung zu neoplastischer Wucherung aus.

Durch solches abnorm starkes Wuchern umschriebener Partien der Nebennierensubstanz entstehen nun zunächst jene kleinen lipomähnlichen Neubildungen, welche als Nebennierenstrumen oder Nebennierenadenome bezeichnet werden. Sie kommen sowohl in der Rinde der Hauptorgane als auch mit besonderer Vorliebe in den versprengten Keimen innerhalb der Nieren zur Entwicklung und wurden im letzteren Falle auch als »Nierenadenome« oder als »heterologe Nierenstrumen« bezeichnet. Sie sind stecknadelkopf- bis höchstens erbsengrosse, weisslichgelbe, scharf begrenzte und mit einer bindegewebigen Kapsel umgebene Knötchen, welche histologisch genau das Verhalten der Nebennierenrinde aufweisen und auch die typische Fettinfiltration ihrer Parenchymzellen zeigen.

Diese Tumoren machen in der Regel im Leben keine Erscheinungen und werden nur als zufällige Sectionsbefunde angetroffen. Erscheinen sie so als völlig gutartige Bildungen, so muss doch eine Eigenschaft auffallen, welche sie gleich den Strumen der Schilddrüse auszeichnet, nämlich die Fähigkeit zu metastasiren. — Solche Metastasen nun wachsen oftmals weitaus stärker als die primären Tumoren und machen bei der Symptomlosigkeit der letzteren den Eindruck primärer Neubildungen. Kennlich sind jedoch auch sie an der mit grosser Genauigkeit eingehaltenen Structur und der Fettinfiltration ihrer Zellen.

Ist diese Metastasirung schon eine maligne Eigenschaft, so zeigen die Nebennierenstrumen nach längerem Bestande überhaupt manchmal die Neigung, in maligne Neubildungen überzugehen. Sie wachsen stärker schrankenlos, durchbrechen die Kapsel, substituiren bei unscharfer Begrenzung das umgebende Gewebe und wachsen in die Venen hinein.

Histologisch zeigen diese Tumoren mehr polymorphe Zellen, deren Anordnung manchmal die grösste Aehnlichkeit mit einem Adenocarcinom bietet, obwohl die Geschwülste nach der neuesten Auffassung als sarkomatöse Wucherungen des Gefässperithels (Peritheliome) aufzufassen sind. In früherer Zeit wurden sie bald als Sarkome bald als Carcinome beschrieben. — Wahrscheinlich können sich solche Tumoren auch primär ohne vorausgegangene Adenombildung aus versprengten Nebennierenkeimen entwickeln.

Im Weiteren sind diese bösartigen Neubildungen charakterisirt durch ihre ausserordentlich starke, oft geradezu teleangiektatische Gefässentwicklung und wiederum durch die Fettinfiltration des gesammten Zell-

materials. Auch wurde beobachtet, dass die oben schon erwähnten hyalinen glänzenden Kügelchen, die sich in der normalen Nebennierenrinde finden, auch in diesen Neubildungen und deren Metastasen vorhanden sind. Haben die Tumoren eine einigermaßen beträchtliche Grösse erreicht, so sind sie auch makroskopisch an ihrem Gefässreichthum und an der dadurch bedingten lockeren Fügung des Gewebes, dessen Stränge bei der Bepflügelung im Wasser flottiren, erkennbar.

Die Peritheliome zeichnen sich durch die Neigung zur Metastasirung aus, und es ist charakteristisch, dass gerade bestimmte Organe der Lieblingsitz ihrer Metastasen sind; nämlich einerseits das gesammte Knochen-system (Wirbel, Schädelknochen, Femurkopf, Clavikel etc.), andererseits das Gehirn.

Ferner charakterisiren sich die Peritheliome auch durch ihre grosse Neigung zu regressiven Metamorphosen. Die gewöhnlichste und fast ausschliesslich zur Geltung kommende ist die fettige Degeneration, zu welcher ja die Zellen vermöge ihrer normalen Fettinfiltration von vorneherein hinneigen. Durch diese Degeneration wird schliesslich das Centrum der Tumoren zu fettigem Detritus umgewandelt und es erfolgen mit grosser Constanz Hämorrhagien in dasselbe, die sich in dem morschen Gewebe weit ausbreiten. Auf diese Weise kommen schliesslich kleinere oder grössere hämorrhagische Cysten zu Stande.

Wie die Tumoren überhaupt, so sitzen auch diese Cysten häufig in den Nieren und man war bis in die letzte Zeit über ihre Genese im Unklaren. Erst Grawitz hat durch seine eingehenden Untersuchungen Licht in diese Frage gebracht und ihm zu Ehren werden die besprochenen Geschwülste auch als Grawitz'sche Tumoren bezeichnet.

Andere primäre Nebennierengeschwülste sind Seltenheiten. In der Rinde hat man Angiosarkome und Melanosarkome beobachtet, ferner sind vereinzelte Fälle von Lymphosarkom, Angiom und Lymphangiom beschrieben worden.

Als Neubildungen der Marksubstanz hat Fränkel ein Sarkom, Virchow Gliome und Weichselbaum ein gangliöses Neurom beschrieben.

Metastasen von Carcinomen und Sarkomen anderer Organe haben nicht so selten ihren Sitz in der Nebenniere, und zwar ist es wiederum auffallend, dass maligne Tumoren bestimmter Organe eine besondere Neigung hiezu zeigen, nämlich vor allen die der Schilddrüse, der Mamma und der Ovarien.

8. Von Parasiten

wurde in der Nebenniere nur als äusserste Rarität der Echinococcus gefunden, einmal sogar ein multiloculärer.

Physiologie der Nebennieren.

Ueber die Function der Nebennieren lagen seit der Entdeckung derselben durch Eustachius im Jahre 1564 nur ganz unfruchtbare Hypothesen vor. In bestimmtere Bahnen wurden die Untersuchungen über die Physiologie dieser Organe erst geleitet, als Addison das Auftreten eines eigenthümlichen Symptomencomplexes mit Erkrankungen der Nebennieren in Zusammenhang brachte und die Behauptung aufstellte, dass tiefgreifende Destructionen dieser Organe von einer zum Tode führenden, schweren Erkrankung des Gesamtorganismus gefolgt seien.

Sogleich ging man nun daran, auf dem Wege des Thierexperimentes Klarheit zu schaffen.

Die erste Frage, deren Lösung durch das Experiment angestrebt wurde, war die, ob die Nebennieren lebenswichtige Organe seien oder nicht. Den Reigen der Untersucher eröffnete im Jahre 1856 Brown-Séquard, der durch Extirpationen der Nebennieren bei verschiedenen Thieren und durch das Studium der dadurch bedingten Ausfallerscheinungen einen Einblick in die Function der Nebennieren zu gewinnen trachtete. Die Resultate seiner Untersuchungen waren, dass alle Thiere, welchen beide Nebennieren extirpirt worden waren, ausnahmslos unter Symptomen von allgemeiner Schwäche, Convulsionen, Delirien und Koma innerhalb 1—2 Tagen zu Grunde gingen. Durch Controlversuche that Brown-Séquard dar, dass weder durch Läsionen der Nachbarorgane (Leber, Sympathicus), noch durch Peritonitis oder Blutung, sondern einzig durch die Entfernung der Nebennieren der Tod seiner Versuchsthier bedingt sei. Auch Extirpation nur einer Nebenniere führte, aber erst nach längerer Zeit, zum Tode. Als Todesursache fand Brown-Séquard eine Anhäufung von Pigment im Blutgefäßsystem und reichliche Pigmentembolien. Aus diesen Resultaten zog Brown-Séquard den Schluss, dass die Nebennieren unbedingt lebenswichtige Organe seien.

Dieser Ansicht Brown-Séquard's widersprach sehr bald eine ganze Reihe anderer Forscher, auf eigene Experimente gestützt, in der verschiedensten Weise.

Gratiolet und Philipeaux gelang es, einzelne Versuchsthier nach beiderseitiger Entfernung der Nebennieren durch Wochen und Monate am Leben zu erhalten. Sie schliessen daraus, dass die Extirpation der Nebennieren nicht unbedingt tödtlich sei und führen den Umstand, dass doch die meisten Thiere nach beiderseitiger Nebennierenextirpation in kurzer Zeit zu Grunde gehen, auf die unvermeidlichen Verletzungen der Nachbarorgane, namentlich der sympathischen Geflechte und Ganglien, der Leber und des Peritoneums und auf consecutive eiterige Entzündung der letzteren zurück. Brown-Séquard trat diesen Forschern noch in

mehreren Reihen von Experimenten entgegen und modificirte seine Ansicht nur dahin, dass die Nebennieren zwar bei sehr pigmentarmen Thieren (Albinos) nicht unbedingt zum Leben nothwendig seien, wohl aber bei den pigmentirten.

Auf Seite Gratiolet's und Philipeaux' traten aber so gut wie alle Experimentatoren, die sich in den nächsten Jahren mit der Frage von der Lebenswichtigkeit der Nebennieren beschäftigten. Vor Allen war es Harley, der in allen Punkten das Gegentheil von dem fand, was Brown-Séquard behauptet hatte; ausser ihm sind zu erwähnen Berruti und Perusino, Chatelain und Schiff, denen allen es gelang, einzelne operirte Thiere durch Monate am Leben zu erhalten, und die alle den Tod ihrer übrigen Versuchsthiere auf Verletzungen bei der Operation oder andere Accidentien (z. B. Winterfröste) zurückführen. Bald schloss sich ihnen auch Nothnagel an, der allerdings die Nebennieren nicht exstirpirte, sondern blosslegte und mit Pincetten möglichst vollständig zerquetschte. Auch ihm gelang es, einzelne Thiere bis 1½ Jahre lang am Leben zu erhalten, ohne dass sie die von Brown-Séquard angeführten Erscheinungen von allgemeiner Schwäche, Delirien oder Convulsionen zeigten.

Nun tritt eine lange Pause ein. Erst im Jahre 1889 wurden die Experimente über die Lebenswichtigkeit der Nebennieren und deren Function von Tizzoni wiederum aufgenommen. Dieser Forscher kam zu Resultaten, welche allgemach wieder, was die Lebenswichtigkeit der Nebennieren anlangt, zu den Ansichten Brown-Séquard's zurückführten. Ihm gelang es, einzelne seiner Versuchsthiere nach beiderseitiger Nebennierenexstirpation bis fast 3 Jahre lang am Leben zu erhalten, schliesslich gingen aber alle zu Grunde. Er behauptet darum, die früheren Experimentatoren seien nur deshalb zu ihren gegen Brown-Séquard gerichteten Anschauungen gekommen, weil sie die Thiere nicht lange genug beobachteten und früher tödteten, als der durch die Nebennierenexstirpation gesetzte pathologische Process seinen tödtlichen Ausgang nehmen konnte. Er kam demgemäss zu folgenden Schlüssen:

Alle Thiere, denen beide Nebennieren entfernt wurden, gehen zu Grunde, ohne Rücksicht auf Alter und Hautfarbe. Der Tod ist eine Folge der Nebennierenentfernung, nicht aber eine Folge von Verletzungen bei der Operation. Dafür spricht, dass der Tod selbst erst jahrelang nach der Operation erfolgen kann. Die Nebennieren sind demnach unbedingt lebenswichtige Organe. Tizzoni fand bei der Section seiner Versuchsthiere ausgedehnte Veränderungen im Gehirn, Kleinhirn, Rückenmark und den peripheren Nerven. Diese sind die Ursache des Todes.

Eine ganze Reihe weiterer exacter Experimente stammt von Abelous und Langlois aus den Jahren 1891—1893. Sie fanden, dass sowohl bei Fröschen als bei Meerschweinchen und Hunden die Entfernung einer

Nebenniere keine wesentlichen Folgen habe. Erst Entfernung einer Nebenniere und eines grossen Theiles der anderen führt zumeist zum Tode; wurden jedoch irgend grössere Reste der Nebenniere zurückgelassen, so trat der Tod, wenn überhaupt, erst nach längerer Zeit ein. Die zurückgelassenen Nebennierenreste hatten also, wenn auch schliesslich in ungenügender Masse, weiter functionirt. Die totale Entfernung beider Nebennieren überlebten Sommerfrösche höchstens 48 Stunden, Winterfrösche bedeutend länger, selbst 14 Tage; Meerschweinchen und Hunde gingen daran ausnahmslos innerhalb weniger Stunden zu Grunde. Wurde den Thieren vor der Operation ein Stück Nebenniere eingeheilt, so vertrugen sie die beiderseitige Nebennierenexstirpation: wurde nun aber auch das implantirte Stück entfernt, so gingen sie unfehlbar zu Grunde. Injection von Nebennierenextracten war gleichfalls im Stande, das Leben der beiderseitig operirten Thiere bis aufs Doppelte zu verlängern. Abelous und Langlois schliessen aus ihren Versuchen, dass der Ausfall der Nebennierenfunction die Ursache des Todes sei; Betheiligung der Nieren haben sie durch Controlversuche ausgeschlossen.

Auch Thirolaix, Albanese, de Dominicis und Marino Zucco kamen zu dem Schlusse, dass die Entfernung beider Nebennieren tödtlich sei. Ein Gegner dieser Auffassung ist nur Pal, dem es gelang, einen Hund, bei dem die Nebennieren sehr gründlich exstirpirt waren und die Durchmusterung des Operationsfeldes bei der Section keine accessorigen Nebennieren ergab, 4 Monate und 12 Tage am Leben zu erhalten. Schliesslich hat noch Szymonowicz in dieser Richtung Versuche an Hunden gemacht und auch er kam zu denselben Resultaten wie Abelous und Langlois. Dieser Autor führt als Erklärung für die gegentheiligen Anschauungen der früher erwähnten älteren Autoren Folgendes an: Er findet, dass die Operationsweise dieser Autoren zum Theil keine Gewähr dafür bietet, dass die Entfernung der Nebennieren auch wirklich vollständig erfolgte. Nothnagel fand selbst einigemal nach seiner Operation noch Reste von normalem Gewebe, und auch bei Pizzoni sei ein Zurückbleiben von solchen Resten sehr wahrscheinlich. Diese zurückgebliebenen Reste konnten sich regeneriren, einen Theil der Nebennierenfunction auf sich nehmen und dadurch den tödtlichen Ausgang verzögern. Auch fällt schwer ins Gewicht die Möglichkeit, dass etwa vorhandene accessorige Nebennieren vicariirend die Nebennierenfunction auf sich nehmen.

Belege für diese Ansicht bringt Stilling bei, welcher fand, dass bei jungen Kaninchen nach einseitiger Nebennierenexstirpation die andere Nebenniere sich fast um das Doppelte vergrösserte, und auch beobachten konnte, dass früher ganz unsichtbare oder doch sehr kleine accessorige Nebennieren nach Exstirpation der Hauptorgane kolossal hypertrophirten. Er fand eine Regeneration sowohl von Mark- als Rindensubstanz und

schliesst aus seinen Beobachtungen, dass den Nebennieren zweifellos eine extrauterine, und zwar lebenswichtige Function zukomme. Auch Thiroloix fand bei Entfernung einer Nebenniere nach mehreren Monaten Hypertrophie des zurückgelassenen Organs.

Damit wäre vorläufig die Reihe der Untersuchungen über die Lebenswichtigkeit der Nebennieren abgeschlossen und wir sehen, dass in der neuesten Zeit wieder mit gewichtigen Argumenten der Brown-Séquard'sche Satz vertreten wird: die Nebennieren sind unbedingt lebenswichtige Organe. Ein einziger Hund aus Pal's Versuchsreihe scheint dieser allgemeinen Ansicht zu widersprechen. Diesem Falle gegenüber jedoch bleibt der Einwand Tizzoni's, dass die Beobachtungszeit zu kurz war, aufrecht, und auch die Möglichkeit ist nicht ausgeschlossen, dass an vom Operationsgebiete entfernteren Orten accessorische Nebennieren lagen, da nach der Publication Pal's nur das Operationsgebiet zu beiden Seiten der Cava nach solchen untersucht wurde. Und wenn wir auch auf diesen Einwand verzichten, so ist diese einzige Ausnahme gewiss nicht im Stande, den Satz von der Lebenswichtigkeit der Nebennieren umzustossen. Goltz entfernte Hunden seinerzeit das ganze Grosshirn, und die Thiere lebten ohne Grosshirn weiter: und doch wird Niemand behaupten wollen, dass das Grosshirn kein lebenswichtiges Organ sei.

Die zweite Hauptfrage, welche die Physiologie bezüglich der Nebennieren zu lösen hatte, war die nach der Function dieser Organe. Um dieser Frage beizukommen, wurden drei verschiedene Wege eingeschlagen.

Der erste von ihnen bestand in der »klinischen« Beobachtung der Versuchsthiere nach einseitiger und doppelseitiger Entfernung der Nebennieren, also in dem Studium der durch diesen Eingriff bedingten Ausfallserscheinungen. Die Ergebnisse dieser Beobachtungen sollen im Folgenden übersichtlich zusammengestellt werden.

1. Ernährung. Brown-Séquard als erster, nach ihm Philippeaux, Foà, Nothnagel, Tizzoni etc. fanden bei Thieren, die in kürzerer oder längerer Zeit nach beiderseitiger Nebennierenexstirpation zu Grunde gingen, hochgradige Abmagerung. Tizzoni constatirte bei Thieren, welche die Operation sehr lange überlebten, lange Zeit hindurch gute Ernährung und erst kurz ante mortem Abmagerung. Bei einseitiger Nebennierenexstirpation fanden Abelous und Langlois nur eine vorübergehende Abmagerung. Szymonowicz vermisste im gleichen Falle manchmal auch diese und fand nach einiger Zeit sogar beträchtliche Gewichtszunahme. Ein ganz analoges Verhalten zeigte der oben erwähnte Fall von Pal. Thiroloix und Lancereaux beobachteten hochgradige Abmagerung auch bei Thieren, denen sie nur ganz geringe Reste von Nebennierensubstanz zurückliessen.

2. Temperatur. Bezüglich des Verhaltens der Temperatur sind die Beobachtungen der Autoren sehr widersprechend. Tizzoni, Abelous und Langlois fanden eine Herabsetzung derselben stärker bei beiderseitiger als bei einseitiger Operation. Szymonowicz konnte weder bei einseitiger noch bei doppelseitiger Operation eine wesentliche Veränderung der Körpertemperatur nachweisen.

3. Störungen von Seite des Nervensystems. Brown-Séquard beobachtete schwere Hirnerscheinungen, wie epileptische Convulsionen, Delirien und Drehschwindel, bei einseitiger Operation fand er stärkere Convulsionen auf der operirten Seite und auf dieser auch Verengung der Pupille. Aehnliche Erscheinungen beobachtete Tizzoni in acut zum Tode führenden Fällen; daneben jedoch auch Herabsetzung der Beweglichkeit und der Reflexe, ferner Opisthotonus mit Erweiterung und Reactionslosigkeit der Pupillen. Bei Thieren, welche (bei einseitiger Operation) lange am Leben blieben, fand er Adynamie, Contracturen in der vorderen Extremität der operirten Seite und Herabsetzung der Empfindlichkeit auf dieser.

Andere Autoren, wie Abelous und Langlois fanden ein Vorwiegen von Lähmungserscheinungen, welche constant von rückwärts nach vorne fortschritten, ausserdem Verlust der faradischen Nervenerregbarkeit bei erhaltener directer Erregbarkeit der Musculatur; der Tod erfolgte durch Lähmung der Athmungsmuskeln. Albanese fand bei beiderseitiger Entnennierung und bei folgender Ermüdung der Thiere durch den faradischen Strom klonische Krämpfe, dann Verlust der Reflexe, auf die Respirationsmusculatur fortschreitende Lähmung und Stillstand des Herzens in der Diastole. Szymonowicz sah nach Exstirpation beider Nebennieren niemals Convulsionen, dagegen Apathie, Rigidität und Schwäche der Extremitäten, sowie Erschwerung der Athmung.

Ueber anatomische Veränderungen, welche diesen Störungen in der Function des Nervensystems zu Grunde liegen, hat Tizzoni ausgedehnte Untersuchungen angestellt. Seine Befunde sind grundsätzlich verschieden, je nachdem die Thiere kurze Zeit nach der Operation oder erst viele Monate nachher zu Grunde gingen. Im ersteren Falle bestehen die Veränderungen in Circulationsstörungen, Lymphstauung und unregelmässig zerstreuten Hämorrhagien nebst Exsudation und secundärer Degeneration im Bereiche des gesammten Centralnervensystems, namentlich im Centralcanal, der grauen Substanz und den weichen Hirnhäuten. Im Gross- und Kleinhirn sind die Herde regellos zerstreut, in der Medulla oblongata betreffen sie vorzüglich die Kerngebiete des achten bis elften Hirnnerven. Hier und im Halsmark sind die Veränderungen am intensivsten; sacralwärts nehmen sie allmähig ab. — Die Veränderungen, welche sich im centralen und peripheren Nervensystem bei den die Operation lange überlebenden Thieren finden, sind primärer Natur, nicht abhängig von Cir-

culationsstörungen. Sie bestehen in Degenerationen der Hinterstränge, insbesondere der Goll'schen Stränge, die sich bis in das Kleinhirn hinauf erstrecken; weiters in Degeneration der hinteren Wurzeln, mit denen wiederum Veränderungen (Atrophie) in den Hinterhörnern im Zusammenhange stehen. Die letzteren beginnen in dem Hinterhorne der operirten Seite, schreiten von hier auf das Vorderhorn der anderen Seite fort und ergreifen schliesslich die ganze graue Substanz. In der Medulla oblongata findet man wiederum mit besonderer Vorliebe Atrophie in den Kernen der Glossopharyngo-Vagusgruppe, im Grosshirn in der grauen Rindensubstanz. Endlich fand Tizzoni auch Degenerationen im Plexus coeliacus und mesentericus des Sympathicus und in peripheren Nerven (Ischiadicus). Als Vermittler dieser Veränderungen im centralen Nervensystem nimmt Tizzoni den Sympathicus an, von dessen Bauchgeflechten die Degeneration durch den Grenzstrang auf das Rückenmark und Gehirn fortschreite.

4. Störungen von Seite der Digestionsorgane. Herabsetzung des Appetits wurde von den meisten Beobachtern bei einseitiger und doppelseitiger Zerstörung der Nebennieren, bei ersterer als vorübergehendes Symptom, gefunden. Nothnagel, Albanese und Tizzoni fanden vermehrte Peristaltik und Diarrhöen. Auf Grund dieser Beobachtungen und eigener Versuche, in welchen nach Exstirpation der Nebennieren eine Steigerung der Erregbarkeit des Darmes durch Vagusreizung auftrat, nahm Jakoby in den Nebennieren Hemmungscentren für die Darmbewegungen an. Pal konnte nur ausnahmsweise einen dieser Annahme Jakoby's entsprechenden Befund erheben.

5. Veränderungen im Blute. Brown-Séquard fand eine starke Vermehrung des Pigments im Blute und reichliche Pigmentembolien und kommt auf Grund dieses Befundes zu dem Schlusse: die Nebennieren gehören zu den Blutgefässdrüsen und haben wahrscheinlich die Aufgabe, eine Substanz, welche die Eigenschaft besitzt, sich leicht in Pigment umzuwandeln, so specifisch zu verändern, dass sie diese Eigenschaft verliert. Es ist jedoch keinem der späteren Beobachter gelungen, diesen Befund Brown-Séquard's zu bestätigen. Ueber die Zahl der rothen und weissen Blutzellen und über den Hämoglobingehalt liegen die widersprechendsten Beobachtungen vor, indem sowohl Vermehrung als Verminderung der rothen Blutzellen und des Hämoglobins, Vermehrung oder Verminderung der Leukocyten als auch ganz normale Befunde constatirt wurden. Dagegen zeigen die Ansichten der Autoren über die chemischen Veränderungen des Blutes grössere Uebereinstimmung und sind von der grössten Wichtigkeit für die Physiologie und Pathologie der Nebennieren.

Bereits Brown-Séquard fand folgende Thatsachen: Wurde beiderseitig operirten Thieren das Blut normaler Thierte eingespritzt,

so wurde dadurch der tödtliche Ausgang verzögert, während umgekehrt das Blut beiderseitig operirter Thiere einseitig operirten injicirt, deren Tod beschleunigte. Er schreibt darum dem Blute entnebennierter Thiere giftige Wirkungen zu. Abelous und Langlois kamen bei Fröschen zu ähnlichen Resultaten. Langlois wiederholte später diese Versuche bei Hunden und bestätigte die giftige Wirkung des Blutes entnebennierter Thiere auf gleichfalls operirte, konnte jedoch dieselbe Wirkung auf gesunde nicht nachweisen. Marino Zucco und Raph. Suppino fanden, dass das Blut der ihrer Nebennieren beraubten Kaninchen ähnlich wirkt wie Curare. Auf Grund dieser Versuche kommen die Autoren zu dem Schlusse, dass sich in dem Blute solcher Thiere Substanzen ansammeln, welche gleich dem Curare lähmend wirken auf die Endigungen der motorischen Nerven und zum Theile auf die Muskeln selbst, und dass die Aufgabe der Nebennieren in der Neutralisation, respective Vernichtung dieser im Blute angesammelten Stoffe zu suchen sei. Die Nebennieren sind also nach der Ansicht aller dieser Autoren Entgiftungsorgane.

Mit der Frage nach der Herkunft der von den Nebennieren zu entgiftenden Stoffe beschäftigten sich eingehend Abelous, Langlois und Albanese. Sie kamen mit Rücksicht darauf, dass nach ihren Experimenten die Sommerfrösche nach Exstirpation beider Nebennieren viel schneller zu Grunde gehen als die Winterfrösche, ferner mit Rücksicht darauf, dass die entnebennierten Frösche bei Tetanisirung der Muskeln mit Hilfe des faradischen Stromes gleichfalls früher verenden, als Frösche, welche man in Ruhe liess, weiters mit Rücksicht darauf, dass die Ermüdungsphänomene bei entnebennierten Thieren viel schneller auftreten als bei normalen Thieren, und nicht wieder wie bei diesen rasch verschwinden, endlich mit Rücksicht darauf, dass die alkoholischen Extracte aus ermüdeten Muskeln normaler Thiere bei entnebennierten Fröschen ähnlich wirkten, wie Muskelextracte nicht ermüdeter, jedoch entnebennierter Frösche, zu der Annahme, dass die Gifte, welche sich in Folge angestrenzter Muskelthätigkeit bilden, identisch sind mit jenen Giften, welche sich im Organismus nach Entnebennierung ansammeln. Im normalen Thiere werden diese Muskelgifte durch die Thätigkeit der Nebennieren unschädlich gemacht und es tritt daher höchstens eine vorübergehende Ermüdung auf; werden jedoch die Nebennieren extirpirt, so findet eine Anhäufung dieser Stoffe im Organismus statt. Die entgiftende Thätigkeit der Nebennieren besteht nach diesen Autoren in einer Oxydation der Muskelgifte.

Albanese kommt auf Grund eines Experimentes, welches darthut, dass 1 mg Neurin bei entnebennierten Fröschen immer tödtlich wirkt, während normale Thiere erst bei 4 mg zu Grunde gehen, zu der Annahme, dass die Substanz, welche sich im Blute in Folge der Nerven- und Muskelarbeit anhäuft und durch die Nebennieren entgiftet wird, Neurin sei.

Zu einer ganz abweichenden Ansicht über die Function der Nebennieren gelangt Thiroloix. Auch er huldigt zwar der Ansicht, dass die entnebennierten Thiere in Folge der Anhäufung von Toxinen im Blute zu Grunde gehen. Aber er fasst die Nebennieren nicht als entgiftende Organe, sondern als Regulatoren der Zellenernährung auf. Fehlen die Nebennieren, so treten Störungen der Zellenernährung auf und in Folge derselben kommt es zu einem abnormen Stoffwechsel in den schlecht genährten Zellen, durch welchen nun jene giftig wirkenden Substanzen producirt werden, an denen die entnebennierten Thiere zu Grunde gehen. Nach seiner Ansicht ist also die Exstirpation der Nebennieren die Ursache einer pathologischen Giftbildung im Organismus.

6. Untersuchungen über das Verhalten des Blutdruckes, der Pulsfrequenz und der Athmung nach beiderseitiger Exstirpation der Nebennieren hat Szymonowicz gemacht. Er fand folgendes Verhalten: Jedesmal trat nach der Exstirpation eine sehr bedeutende Senkung des Blutdruckes ein. Puls und Respiration zeigten keine regelmässige Veränderung.

7. Veränderungen der Haut und der Schleimhäute wurden nur von wenigen Beobachtern durch Exstirpation der Nebennieren bei den Versuchsthieren hervorgebracht. Erwähnt werden überhaupt nur abnorme Pigmentirungen. Die allermeisten Beobachter vermessen auch solche überhaupt. Nothnagel fand zwar einigemal Pigmentflecken an der Mundschleimhaut junger Kaninchen, kann jedoch selbst einen Zusammenhang derselben mit der Entfernung der Nebennieren nicht annehmen. Nur Tizzoni fand unter 30 von ihm operirten Thieren 13mal unabhängig von der Operationsweise und der Farbe der Thiere Pigmentirungen, welche er in Zusammenhang bringt mit den in Folge der Operation aufgetretenen Veränderungen des Nervensystems. Die Pigmentirungen sassen immer in der Umgebung der Schnauze, auf der Schleimhaut der Nase, der Mundhöhle und ziemlich charakteristisch an der unteren Fläche der Zunge. Sie traten niemals früher als zwei Monate nach der Operation auf und nahmen mit der Dauer ihres Bestandes an Intensität zu; niemals verschwanden sie. Sitz des Pigments waren die tiefsten Zellschichten des Epithels, beziehungsweise der Epidermis und die Wanderzellen im subepithelialen Bindegewebe.

Der zweite Weg zur Ergründung der Function der Nebennieren war die Untersuchung der Wirkung von Nebennierenextracten. Es ist merkwürdig, dass man an diese Untersuchungen erst so spät ging, nachdem bereits Johannes Müller in seinem Handbuch der Physiologie auf diese Methode hingewiesen hat, indem er sagt (IV. Abschn., Bd. II, S. 491): „Ob das Blut während des Durchganges durch das besprochene Gefässgewebe der Rinde eine eigenthümliche Veränderung erleidet und als ver-

ändertes Blut durch die Vena suprarenalis zum übrigen Venenblut gelangt? Die Vena suprarenalis müsste man beim lebenden Thiere unterbinden, was auf der linken Seite angeht, und die Feuchtigkeit im Innern der Vene und Nebenniere untersuchen.«

Die ersten, welche Extracte aus den Nebennieren auf ihre physiologische Wirkung untersuchten, waren Foà und Pellacani 1879 und 1883. Dieselben fanden nach Einspritzung von Nebennierenextracten bei Fröschen, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden Vergiftungserscheinungen, die sich äusserten in Herabsetzung der Sensibilität und der Reflexe mit darauffolgender allgemeiner Paralyse.

Guarnieri und Marino Zucco bestätigten (1888) die giftige Wirkung der wässrigen Nebennierenextracte. Sie führen dieselbe auf Neurin und organische Phosphorsäuren zurück, welche Substanzen sie reichlich in denselben vorfanden. In derselben Richtung arbeiteten auch Alezais und Arnaud. Ausführliche und methodische Untersuchungen über diese Frage verdanken wir aus der neuesten Zeit Schäfer und Oliver, Szymonowicz und Cybulski, Gluzinski, Velich und Biedl (1894—1896).

Oliver und Schäfer injicirten verschiedenen Thieren glycerinige und wässrige Nebennierenextracte und beobachteten die folgenden drei Hauptwirkungen:

1. Stieg der Blutdruck kolossal in Folge hochgradiger Contraction der Gefässe an; die Blutdrucksteigerung wurde noch grösser, wenn die Vagi durchschnitten oder ihre peripheren Endapparate durch Atropin gelähmt wurden. Auch bei Zerstörung des verlängerten Markes und des ganzen Rückenmarkes wurde eine gleich hochgradige Blutdrucksteigerung beobachtet, ebenso bei Durchtrennung der zu den Extremitäten ziehenden peripheren Nerven. Daraus folgt, dass die Blutdrucksteigerung durch directe Einwirkung auf die Muskelzellen des Gefässsystems (der Arterien und des Herzens) bedingt ist. Reizung des Nervus depressor während der Suprareninwirkung war nicht im Stande, den Blutdruck herabzusetzen.

2. Trat eine Verlangsamung und Verstärkung der Herzaction und der Pulse durch Reizung der Vaguscentra auf. Wurde das verlängerte Mark zerstört, oder die Vagi durchschnitten oder deren periphere Endapparate durch Atropin gelähmt, so folgte eine starke Beschleunigung und Verstärkung der Herzaction. Die Beschleunigung war stärker als jene, welche nach einfacher Durchschneidung der Vagi auftritt, woraus hervorgeht, dass das Nebennierenextract auf den Herzmuskel beschleunigend einwirkt. Die Autoren fanden auch am ausgeschnittenen Froschherzen eine beschleunigende Wirkung des Nebennierenextractes.

3. Wurde an der Skeletmusculatur bei Fröschen und Säugethieren die Dauer der Muskelcontractionen eine längere.

Die Einwirkung auf die Respiration war inconstant. Grosse Dosen des Extractes tödteten Kaninchen innerhalb 24 Stunden. Die Einwirkung auf das Gefässsystem unterscheidet sich von der Einwirkung der Digitalis und des Ergotins durch die hohe Steigerung des Blutdruckes, welche bei Digitalis und Ergotin unbedeutend ist. Ferner leugnen die Autoren, dass die wirksame Substanz Neurin sei, denn dieses setzt den Blutdruck herab. Nur Extracte der Marksubstanz waren wirksam. Extracte normaler menschlicher Nebennieren wirkten heftig, während die Extracte von zwei Fällen von Morbus Addisonii vollkommen unwirksam waren. Die Exstirpation der Nebennieren und Unterbindung der Nierengefässe hatte auf den Erfolg der Injection keinen besonderen Einfluss.

Die Autoren kommen zu dem Schlusse, dass die Nebennieren Drüsen mit innerer Secretion sind, deren Secret die Aufgabe hat, den physiologischen Tonus des gesammten Muskelgewebes, insbesondere des Herzens und der Gefässe zu erhalten.

Selbstständig und unabhängig von diesen Arbeiten experimentirte Szymonowicz in Krakau. Er verwendete wässrige und alkoholische Nebennierenextracte von verschiedenen Thieren mit gleicher Wirkung. Nur die Extracte aus der Marksubstanz erwiesen sich als wirksam; doch bemerkte Szymonowicz, dass bei Verwendung von Extracten aus der ganzen Nebenniere die Wirkung schneller eintrat, und schliesst daraus, dass möglicherweise die Rindensubstanz die Wirkung der Marksubstanz fördere. Nach Exstirpation der Nebennieren trat die Wirkung der Extracte später ein, dauerte aber länger. Die Wirkung der Nebennierenextracte selbst äussert sich vor Allem in einer bedeutenden Blutdrucksteigerung, wie sie durch kein anderes Mittel hervorgerufen werden kann. Gleichzeitig trat Verlangsamung der Herzaction und Steigerung der Herzkraft, ferner Abflachung der Respiration ein. Die Höhe der Blutdrucksteigerung ging manchmal über 300 mm Quecksilber hinauf. Nach der Durchschneidung der Vagi war die Blutdrucksteigerung constant höher als bei intacten Vagis. Ebenso bedingte Atropin einen rascheren Eintritt und eine Erhöhung der Blutdrucksteigerung. Auf der anderen Seite vermochte Durchschneidung oder partielle Zerstörung des Rückenmarkes die blutdrucksteigernde Wirkung der Extracte sehr bedeutend abzuschwächen; totale Zerstörung des Hals- und Brustmarkes hob dieselbe vollständig auf. Daraus schliesst Szymonowicz, dass an der Hervorbringung der Blutdrucksteigerung hauptsächlich die vasomotorischen Centren in der Medulla oblongata betheilig sind, in geringerem Grade jedoch auch die Centren im Rückenmark. Unmittelbar hervorgebracht wurde die Blutdrucksteigerung durch Verengerung der Gefässe im grossen Kreislaufe, die Szymonowicz durch directe Messungen nachweisen konnte. Nach Aufhören der Pulsverlangsamung beobachtete Szymonowicz manchmal

eine Beschleunigung über die Norm. Curare erschwerte den Eintritt der Pulsverlangsamung derart, dass sehr grosse Dosen von Suprarenin nothwendig waren, um sie zu erzielen. Atropin beschleunigte constant die Herzaction während der Blutdrucksteigerung. Ebenso bedingte Durchschneidung der Vagi eine Beschleunigung der Herzaction, welche nach der Injection mit dem Anstiege des Blutdruckes stärker wurde. Die Wirkung des Suprarenins auf die Herzaction ist bedingt durch die Reizung des Vagus in der Medulla oblongata; dabei war elektrische Reizung des peripheren Vagusstumpfes im Stande, eine noch weitaus stärkere Verlangsamung der Herzaction hervorzurufen. Fast immer konnte nach Einführung grösserer Extractdosen Arrhythmie oder Allorhythmie an den Curven beobachtet werden, woraus Szymonowicz den Schluss zieht, dass das Suprarenin zweifellos auch auf den peripheren Herzapparat wirkt. Bezüglich der Athmung konnte Szymonowicz ausser Abflachung keine constante Veränderung feststellen. Jedoch scheint es nach ihm keinem Zweifel zu unterliegen, dass die in den Nebennierenextracten enthaltenen Substanzen auch das Athmungscentrum reizen und in grossen Dosen lähmen. Eine giftige Wirkung der Nebennierenextracte konnte Szymonowicz nicht beobachten. Normale Thiere vertrugen davon sogar sehr grosse Dosen. Eine dem Suprarenin ähnliche Wirkung konnte Szymonowicz bei keinem anderen Organextract (wie z. B. Gehirn, Spinalganglien, Hoden, Schilddrüse etc.) nachweisen; hingegen wurde in zwei Fällen nach Injection von Extracten der Hypophysis cerebri eine leichte Herabsetzung des Blutdruckes und Beschleunigung der Herzaction beobachtet, also eine dem Nebennierenextracte entgegengesetzte Wirkung.

Soweit Szymonowicz.

Seine Experimente hat Cybulski fortgesetzt und die Nebennierenextracte namentlich bezüglich ihres chemischen Verhaltens geprüft. Er constatirte zunächst, dass nur starke Lösungen der Extracte bei Kaninchen, die sich durch besonders zarte Gefässe auszeichneten, tödtlich wirken können und fand in diesen Fällen Extravasate in Lungen, Herz, Gehirn und Medulla oblongata, ausserdem Infarcte und Oedem der Lungen. Verdünnte Extractlösungen dagegen fand er auch in erheblicher Menge ganz ungefährlich. Grosse Dosen von Nebennierenextract können die Erregbarkeit der Vagi vollkommen aufheben und die vasomotorischen Centra lähmen. Sehr selten beobachtete Cybulski Lähmung des Athmungscentrums. Die Reflexe zeigten unter dem Einflusse des Suprarenins bei Fröschen leichte Herabsetzung. Ferner wies Cybulski nach, dass die wirksame Substanz des Suprarenins intra vitam in den Nebennieren gebildet wird, und dass sie vermöge ihrer Dialysirbarkeit in das Blut übergehe; denn wurde defibrinirtes Blut der Nebennierenvene in den Kreislauf eines anderen Thieres gebracht, so verursachte es, wenn auch in

geringerem Grade, dieselben Symptome wie die Einführung von Nebennierenextracten. Auch der Urin derjenigen Thiere, welche zu den Experimenten mit Suprarenin verwendet wurden, wirkte analog, wenn auch in noch geringerem Grade, worin Cybulski einen Beweis dafür erblickt, dass ein Theil des Suprarenins durch die Niere ausgeschieden wird.

Besonders hebt Cybulski im Weiteren die leichte Oxydirbarkeit des Suprarenins respective der wirksamen Substanz desselben hervor, welche schon durch einen geringen Zusatz einer 1%igen Lösung von Kalium hypermanganicum unwirksam gemacht wird. Er erklärt sich hiedurch einerseits die rasch vorübergehende Wirkung der Extracte unter normalen Verhältnissen, indem dieselben durch die Thätigkeit der Gewebe sehr bald oxydirt werden; andererseits findet er es natürlich, dass bei Eintritt von Sauerstoffarmuth im Organismus (z. B. bei der Erstickung) die besagte Substanz sich im Blute ansammelt und ihre Wirkung umso stärker entfaltet. In Anbetracht der Analogie, welche zwischen dem Bilde der Erstickung (Blutdrucksteigerung, Pulsverlangsamung etc.) und dem der Suprareninwirkung besteht, glaubt Cybulski die Toxicität des Erstickungsblutes in einer Anhäufung von Suprarenin suchen zu sollen; er wird in seiner Annahme bestärkt durch diesbezügliche Experimente, von denen die einen darthun, dass bei Mangel des Suprarenins im Blute (bei entnebennierten Thieren) die Erscheinungen der Erstickung ausbleiben, aber durch Injection von Suprarenin wieder hervorgerufen werden können, während die anderen zeigen, dass das Blut erstickender Thiere bei gesunden Thieren eine ähnliche, wenn auch schwächere Wirkung entfaltet, wie das Nebennierenextract. Mit Rücksicht auf diese Befunde erblickt Cybulski in dem Secrete der Nebennieren ein physiologisches Tonicum für das Athmungscentrum, welches die Aufgabe hat, dieses Centrum unabhängig von chemischen oder nervösen Reizen in seiner rhythmischen Thätigkeit zu erhalten.

Auf Grund ihrer gesammten Untersuchungen stellen Szymonowicz und Cybulski folgende Schlusssätze auf:

1. Die Exstirpation beider Nebennieren ruft eine bedeutende Herabsetzung des Blutdruckes hervor; der Puls wird klein.

2. Die intravenöse Injection der Nebennierenextracte bedingt vor Allem eine bedeutende Blutdrucksteigerung, Verlangsamung und Verstärkung der Herzaction.

3. Das Blut der Nebennierenvene erzeugt, in den Kreislauf eines anderen Thieres gebracht, dieselben Symptome wie die Nebennierenextracte, wenn auch in geringerem Grade.

4. Die Nebenniere ist ein lebenswichtiges Organ.

5. Die Aufgabe der Nebennieren besteht darin, eine Substanz zu bilden und dem Blute zuzuführen, welche bestimmt ist, constant die

Thätigkeit der vasomotorischen Centra, der Centra der Vagi und Accelerantes, sowie der Athmung anzuregen und diese Centra gleichsam im Zustande einer permanenten tonischen Spannung zu erhalten.

6. Die von vielen Autoren ausgesprochene Hypothese von der entgiftenden Thätigkeit der Nebennieren erscheint entbehrlich, da der Ausfall der tonisirenden Einwirkung auf die erwähnten lebenswichtigen Centra allein vollkommen ausreicht, um die nach der Exstirpation der Nebennieren auftretenden Erscheinungen zu erklären.

Auch Gluzinski bestätigt die blutdrucksteigernde Wirkung der Nebennierenextracte, betont jedoch im Gegensatze zu Szymonowicz und Cybulski die hochgradige Giftigkeit des von ihm verwendeten Glycerinextractes, welche nach ihm sich bekundet durch eine in der Blutdrucksteigerung begründete intensive Circulationsstörung in Folge Schädigung der Medulla oblongata und des Rückenmarks.

Die Sectionen der auf diese Weise vergifteten Thiere ergaben, wenn der Tod nicht gar zu bald nach der Einspritzung erfolgt war, Lungenödem und Blutextravasate an Lungen, Pleura und Pericard, welche Gluzinski als secundäre Folgen der Blutdrucksteigerung und der Störung in der Lungencirculation betrachtet. In ähnlicher Weise spricht sich Gourfein über die Giftigkeit der Nebennierenextracte aus.

Wie aus den bisherigen Auseinandersetzungen hervorgeht, findet sich bezüglich der blutdrucksteigernden Wirkung der Nebennierenextracte unter allen Forschern vollständige Uebereinstimmung; nur darüber, ob der Angriffspunkt dieser Wirkung im Centrum oder in der Peripherie zu suchen sei, bestehen auffällige Widersprüche. Während nämlich, wie wir gesehen haben, Szymonowicz und Cybulski die Blutdrucksteigerung durch Einwirkung der Nebennierenextracte auf die centralen Apparate in Medulla oblongata und Rückenmark erklären, führen Oliver und Schäfer dieselbe auf eine directe Wirkung der Extracte auf die Muskelzellen des Herzens und der peripheren Gefäße zurück.

Um diesen Widerspruch aufzuklären, unternahmen in allerletzter Zeit Velich und Biedl Controlversuche und kamen unabhängig von einander zu dem übereinstimmenden Resultate, dass die Nebennierenextracte thatsächlich, wie Oliver und Schäfer behaupten, auf die peripheren Apparate der Gefäße einwirken. Beide fanden nämlich, dass auch nach vollständiger Ausbohrung des ganzen Rückenmarks die Injection von Nebennierenextract eine ganz bedeutende Blutdrucksteigerung hervorruft. Zu derselben Auffassung, dass die Blutdrucksteigerung durch periphere Ursachen bedingt sei, gelangt Gottlieb durch Experimente an chloralisirten Thieren, denen in der Chloralnarkose Nebennierenextracte injicirt wurden. Auch hier tritt bei völliger Lähmung der vasomotorischen Centren durch Chloralhydrat nach der Injection der Neben-

nierenextracte eine bedeutende Blutdrucksteigerung ein. Die Blutdrucksteigerung beruht demnach unstreitig auf einer peripheren Wirkung auf das Herz und die Gefäße. Während jedoch Oliver und Schäfer die Blutdrucksteigerung durch directe Beeinflussung der Herz- und Gefäßmuskulatur erklären, wäre dieselbe nach Gottlieb zurückzuführen auf eine spezifische Einwirkung des Giftes auf die Erregbarkeit intracardialer motorischer Ganglien und jener peripheren Gefässganglien, welche die Gefässweite beherrschen.

Den definitiven Beweis für die periphere Wirkung des Extractes erbrachte Biedl dadurch, dass an ausgeschnittenen, überlebenden Organen (Niere, Extremität) bei Durchströmung derselben mit mit Nebennierenextract versetztem Blute eine Contraction der Gefäße eintritt, und zwar in einem solchen Grade, dass der Ausfluss aus der Vene selbst bei Steigerung des Zuflussdruckes auf das Dreifache sistirt. (Mündliche Mittheilung.)

Einen weiteren Beweis für die periphere Wirksamkeit der Nebennierenextracte liefern die Versuche von Darier. Wenn nämlich das Cocain die Conjunctiva wegen stärkerer Hyperämie nicht anästhesirt, so kann man es mit Nebennierenextract combiniren und erhält schon durch einen Tropfen dieser Mischung eine auffallende Blässe und vollständige Anästhesie der Conjunctiva. Das Nebennierenextract hat demnach die Gefäße der Conjunctiva local zur Contraction gebracht.

Der dritte Weg der physiologischen Forschung war der chemische. Auch die Chemiker wurden erst durch Addison auf die Nebennieren aufmerksam gemacht. Der erste, der sich mit ihnen beschäftigte, war Vulpian. Derselbe wies 1856 in dem Saft der Nebennieren eine Substanz nach, welche sich nach Zusatz von Eisenchlorid dunkel bis schwärzlich mit einem grünen oder blauen Schimmer färbte. Durch oxydirende Substanzen erhielt er eine schöne Rosafärbung. Virchow, Vulpian zeigten, dass diese Substanz nur im Saft der Marksubstanz zu finden sei und vermutheten in ihr eine Schwefelverbindung. Virchow fand ferner grosse Mengen von Leucin und Myelin in der Nebenniere. Cloez und Vulpian gelang es, das Vorkommen von Hippursäure und Taurocholsäure in der Nebenniere des Hammels nachzuweisen, Substanzen, die später eine Zeitlang in der Pathologie des Morbus Addisonii eine Rolle spielten. In neuester Zeit wird das Vorkommen dieser Substanzen in der Nebenniere wieder geleugnet (Stadelmann und Beier).

Von Seligsohn, Holm, Mac Munn wurde ein Chromogen in der Nebenniere gefunden, welches durch Oxydation in den Farbstoff übergehe, und in welchem der letzterwähnte Autor Hämochromogen gefunden zu haben glaubte. Genauere Untersuchungen über diese Substanz machte Arnold, und es gelang ihm durch ein complicirtes Verfahren schliess-

lich einen Farbstoff in Form von dunkelrothen öligen Tropfen zu isoliren, der beim Trocknen krystallisirte. Die Krystalle waren in Wasser und Alkohol löslich, unlöslich in Aether, Chloroform und Schwefelkohlenstoff. Weiter beschäftigte sich Krukenberg mit diesem Farbstoff und seiner farblosen Muttersubstanz; er wies die Dialysirbarkeit beider nach und erkannte, dass es sich weder um einen Eiweiss- noch um einen harz- oder fettartigen Körper handle. Vielmehr fand er in vielen, wenn auch nicht allen Punkten chemische Uebereinstimmung mit dem Verhalten des Brenzkatechins und war geneigt, sie für identisch mit diesem Körper zu halten. Dieser Ansicht schloss sich Brunner an.

Von anderer Seite wurde die Aufmerksamkeit auf andere Stoffe gelenkt. Alexander wies namentlich eine unverhältnissmässig grosse Menge von Lecithin in den Nebennieren nach. Der Gehalt an diesem Stoffe ist so gross, wie er in keinem anderen Organe ausser im Centralnervensysteme zu finden ist, und Alexander schliesst daraus, dass die Nebennieren diese für das Nervensystem so unerlässlich wichtige Substanz bilden und an dasselbe abliefern. Lubarsch fand Glycogen in den Nebennieren von Kaninchen- und Meerschweinchen-Embryonen. Marino Zucco und Dutto wiesen, wie bereits an anderer Stelle erwähnt wurde, Neurin als constanten Bestandtheil der Nebennieren nach und schrieben den Verbindungen dieses Stoffes mit Glycerinphosphorsäure die physiologische Wirkung auf den Blutdruck zu. Dass diese Ansicht von Oliver und Schäfer entkräftet wurde, ist ebenfalls bereits besprochen worden. Manasse fand einen dem Jecorin nahestehenden, Zucker abspaltenden phosphorhaltigen Körper, der möglicherweise eine Verbindung eines Kohlehydrats mit Lecithin darstellt. Ferner fand er im frischen Nebennierenblute bei Hunden kleine hyaline, glänzende, farblose Kugeln, die sich mit Chromsäure färbten und in Alkohol löslich waren. Sie dürften jedenfalls mit den von Gottschau und Pfaundler im Nebennierenvenenblute gefundenen glänzenden Körnern identisch sein. Sowohl Manasse als Gottschau und Pfaundler erblicken in diesen homogenen Massen ein Secret der Marksubstanz, welches durch die Nebennierenvene in den Kreislauf gebracht wird. Nach Lubarsch stehen diese Substanzen den Russel'schen Fuchsinkörperchen nahe, welche letztere nach seiner Ansicht aus Lecithin oder Glycogen, respective aus Verbindungen dieser Substanzen mit Eiweisskörpern bestehen. Nabarro fand Globulin und kleine Mengen von Albumin, Kälz Inosit.

Grössere Aufmerksamkeit wurde der Chemie der Nebennieren in den letzten Jahren zugewendet in Folge der experimentellen Verwendung der Nebennierenextracte, indem man bestrebt war, die wirksame Substanz genauer kennen zu lernen und zu isoliren. Moore, der chemische Mitarbeiter Oliver's und Schäfer's, und Cybulski geben fast überein-

stimmend an, dass die wirksame Substanz löslich sei in Wasser, Glycerin und Alkohol, unlöslich dagegen in Aether, Chloroform und Amylalkohol (Schwefelkohlenstoff, Ligroin, Moore). Durch Kochen oder Einwirkung verdünnter Säuren wurde sie nicht zerstört, dagegen durch Alkalien, insbesondere beim Erwärmen. Die schon von Vulpian hervorgehobene reducirende Eigenschaft wurde auch von den neueren Forschern bestätigt.

Sehr empfindlich ist die Substanz gegen Oxydationsmittel, indem schon ein geringer Zusatz einer 1%igen Lösung von Kalium hypermanganicum sie zerstört. Die Substanz ist durch thierische Membranen dialysirbar. Nach Moore ist sie weder ein Eiweisskörper, noch ein Glycosid, noch ein Zucker.

Sigmund Fränkel gelang es endlich, aus den Extracten der Nebennieren den wirksamen Körper zu isoliren als eine syrupöse, nicht krystallisirbare, leicht in Wasser und Alkohol, schwer in Aceton lösliche Substanz. Schon eine Spur derselben zeigte den charakteristischen Einfluss auf den Blutdruck und wegen dieser ihrer hervorstechendsten Eigenschaft bezeichnet sie Fränkel als Sphygmogenin. Sie gibt mit Eisenchlorid in wässriger Lösung eine tief dunkelgrüne Färbung, spaltet beim Kochen mit Lauge kein Ammoniak ab, gibt mit dem Millon'schen Reagens keine rothe Färbung und zeigt eine bemerkenswerthe Reductions-kraft. Sie reducirt sofort ammoniakalische Silberlösung, macht aus Jodsäure Jod frei, reducirt aber Fehling'sche Lösung nicht. Die Lösungen der freien Substanz reagiren sauer, geben aber weder Salze, noch lässt sich eine Veresterung mit Aethylalkohol und Salzsäure durchführen, was, wie Fränkel sagt, darauf hinweist, dass die saure Reaction durch Hydroxyle bedingt ist. Die Substanz ist leicht oxydirbar; ihre physiologische Wirkung wird durch Wasserstoffsperoxyd oder Kalium hypermanganicum aufgehoben. Im Blute jedoch wird sie nicht zerstört. Dagegen scheint sie durch die Gewebe in ihrer Wirksamkeit geschädigt zu werden, indem sie bei subcutaner Injection oder bei Einführung per rectum nicht dieselbe markante Blutdrucksteigerung hervorbrachte, wie bei intravenöser Injection. Gegen Luft, Licht und längeres Kochen ist das Sphygmogenin sehr empfindlich; seine Lösungen sind alsdann physiologisch unwirksam und geben keine Eisenchloridreaction. Nach Fränkel stehen diese beiden Eigenschaften durchaus in parallelem Verhältnisse.

Nach seinen Reactionen gehört das Sphygmogenin in die Reihe der Orthodihydroxybenzolderivate. Der reichliche Stickstoffgehalt jedoch, ferner seine Schwerlöslichkeit in Aether und das Verhalten gegen Kalkwasser, mit dem es keine Grün- sondern eine Rosafärbung gibt, spricht gegen die Annahme Krukenberg's, dass es sich um Brenzkatechin selbst handle. Gleichwohl könnte es ein stickstoffhaltiges Derivat desselben sein, und jedenfalls ist die von Fränkel hervorgehobene That-

sache auffallend, dass auch das reine Brenzkatechin den Blutdruck in ähnlicher Weise zu steigern vermag. Ein neues Licht werfen auf diese Frage die letzten chemischen Untersuchungen von Mühlmann. Derselbe extrahirte zerriebene frische Rinder- oder Kälbernebenieren mit Wasser unter geringem Zusatz von Essigsäure. Die Lösung wurde filtrirt, verdunstet, der syrupöse braune Rückstand mit Alkohol digerirt, filtrirt, der Alkohol verjagt. Der Rückstand war in Alkohol und Wasser leicht, in Aether schwer löslich und gab in seinen neutralen oder schwach sauren Lösungen auf Zusatz von Sublimat Rothfärbung. Brenzkatechin war vermöge der Löslichkeitsverhältnisse, des sonstigen chemischen Verhaltens gegen Reagentien und namentlich auch wegen der erwähnten Sublimatreaction in dem Rückstande nicht enthalten.

Doch ist es Mühlmann gelungen, durch Kochen mit Salzsäure die in dem Rückstande enthaltene Substanz zu spalten und als Spaltungsproduct Brenzkatechin nachzuweisen und somit den Beweis zu erbringen, dass in dem Nebennierenextracte Brenzkatechin in gebundener Form vorhanden war. Aus der Thatsache, dass in Schnitten frischer Nebennieren nur die Marksubstanz die charakteristischen Reactionen des Brenzkatechins (Eisenchloridreaction) gibt, während die Rinde ungefärbt bleibt, fühlt sich Mühlmann zu dem Schlusse berechtigt, dass das Brenzkatechin in der Marksubstanz der Nebenniere gebildet wird, während die Rindensubstanz hierfür das Material liefert. Die Muttersubstanz des Brenzkatechins sucht Mühlmann in der Protocatechusäure der vegetabilischen Nahrung.

Fassen wir nun die Ergebnisse der chemischen Untersuchungen zusammen, so sehen wir, dass zwar die Untersuchungen in dieser Richtung viel Neues gebracht haben, wodurch die Erkenntniss von der Function der Nebennieren wesentlich gefördert wurde, dass man jedoch zu einem abschliessenden Resultate nicht gekommen ist. Die markantesten Befunde sind bis jetzt wohl die des Sphymogenins, des Brenzkatechins, des Neurins und des Lecithins. Den stickstoffhaltigen Rest des Sphymogenins zu ergründen, wird jedenfalls die nächste Aufgabe sein müssen.

Symptomatologie der Nebennierenerkrankungen.

Eine eigentliche Symptomatologie der Nebennierenerkrankungen aufzustellen ist insolange unmöglich, als uns die Physiologie und die experimentelle Pathologie die Räthsel der Function dieser Organe nicht vollständig gelöst haben, da uns immer wieder das Specificische, das Charakteristische der Krankheitserscheinungen, das durch den Ausfall oder die Veränderung der Function gegeben ist, fehlt. In der That sind reichliche Fälle in der Literatur aufgezeichnet worden, in denen bei der Autopsie ausgedehnte Veränderungen in den Nebennieren gefunden wurden, ohne dass während des Lebens auch nur eine einzige Erscheinung den Gedanken an eine Nebennierenerkrankung wachgerufen hätte. Diese Fälle sind also scheinbar völlig symptomtenlos verlaufen; zum Wenigsten haben sie keine Erscheinungen gemacht, die man nicht intra vitam durch andere gleichzeitig bestehende pathologische Processe hätte erklären können.

Eine Reihe anderer Fälle macht zwar locale Erscheinungen, die sich in dem Auftreten eines Tumors, eventuell in den Druckwirkungen eines solchen auf andere Organe, auf Nerven und Gefässe, oder aber in Schmerzen in Flanke und Kreuz äussern; in den meisten Fällen sind aber diese Symptome auch nicht charakteristisch und können höchstens per exclusionem mit einiger Wahrscheinlichkeit auf die Nebennieren zurückgeführt werden.

In einer dritten Reihe treten entfernte Erscheinungen auf, die zumeist durch Metastasen eines malignen Nebennierentumors bedingt sind und manchmal bei aller Vieldeutigkeit doch die Vermuthung oder wenigstens den Gedanken an die Möglichkeit einer primären Nebennierenaffection erwecken.

Bei einer vierten Gruppe endlich — und diese ist doch nicht so ganz klein — treten locale, entfernte und Allgemeinerscheinungen in einer Verbindung auf, welche als Krankheitstypus zuerst von Addison beschrieben wurde und seither unter dem Namen des Addison'schen Symptomencomplexes allgemein bekannt ist.

Aber lässt uns auch das Auftreten dieses Symptomencomplexes mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit das Vorhandensein einer Nebennierenerkrankung annehmen, so ist auf der anderen Seite genugsam dafür gesorgt, dass diese Wahrscheinlichkeit nicht zur Gewissheit werde. Es gibt eben nicht nur Fälle von ausgesprochener Nebennieren-

erkrankung, wo dieser Symptomencomplex ganz fehlt oder doch nur einzelne an sich ausserordentlich vieldeutige Theilerscheinungen desselben vorhanden sind, sondern er selbst kann in voller Ausbildung bestehen, ohne dass an den Nebennieren sich die Spur einer pathologischen Veränderung nachweisen liesse.

Endlich tragen auch die so vielfach vorhandenen Complicationen oder anderweitigen Localisationen des der Addison'schen Krankheit gewöhnlich zu Grunde liegenden Allgemeinleidens (Tuberculose, Carcinose), das ihrige dazu bei, um die grösstmögliche Unklarheit zu schaffen.

Ist es auf diese Weise schon unmöglich geworden, eine Erkrankung der Nebennieren überhaupt *intra vitam* mit absoluter Sicherheit zu diagnosticiren, so hängt es von noch viel mehr unberechenbaren Befunden ab, ob man auch den anatomischen Charakter einer solchen Erkrankung erkennen kann oder nicht. Unter solchen Umständen wird es begreiflich, wenn Leube in seiner Diagnostik kurz und bündig sagt, die Erkrankungen der Nebennieren seien bis nun nicht Gegenstand der Diagnose.

Und so bleibt auch uns nichts Anderes übrig, als anstatt im Folgenden eine klinische Besprechung der Nebennierenerkrankungen zu geben, in erster Linie den Morbus Addisonii abzuhandeln und im Anschlusse hieran nur in aller Kürze jene Symptome anzuführen, welche bei Mangel des Addison'schen Symptomencomplexes vielleicht manchmal im Stande sind, unsere Gedanken auf eine Erkrankung der Nebennieren als ursächliches Moment hinzulenken.

Die Addison'sche Krankheit.

Pathologische Anatomie des Morbus Addisonii.

Bei der Besprechung der pathologischen Anatomie des Morbus Addisonii haben wir in erster Linie diejenigen Organe zu berücksichtigen, deren anatomische Veränderungen in causalem Zusammenhang mit der Erkrankung gebracht werden. Es sind dies die Nebennieren und der Sympathicus.

Diejenigen Organe, welche am regelmässigsten anatomische Veränderungen beim Morbus Addisonii aufweisen, sind die Nebennieren. Die umfangreiche Statistik von Lewin ergibt:

Typische Fälle von Morbus Addisonii mit gesunden Nebennieren 12%, typische Fälle von Morbus Addisonii mit kranken Nebennieren 88%; Erkrankungen der Nebennieren ohne Bronzefärbung 28%, Erkrankungen der Nebennieren mit Bronzefärbung 72%.

In den meisten Fällen von Addison'scher Krankheit findet man in den Nebennieren Tuberculose in allen ihren Formen. Gewöhnlich sind beide Organe zu gleicher Zeit befallen, und zwar nicht selten so vollständig, dass keine Spur von normalem Nebennierengewebe mehr nachzuweisen ist. Doch muss die Erkrankung nicht immer in beiden Organen in gleicher Weise vorgeschritten sein; manchmal sind überhaupt beide Nebennieren nur partiell erkrankt. In einer Reihe anderer Fälle finden wir nur einseitige Erkrankung, und zwar sowohl mit vollständiger als unvollständiger Zerstörung des Organs. In der überwiegenden Mehrzahl aller Fälle ist die Tuberculose ausgesprochen chronisch mit Production centraler käsiger Herde und peripherer Schwielenbildung. Diese letztere bleibt gewöhnlich nicht auf das Organ selbst beschränkt, sondern ergreift die Kapsel, das pericapsuläre Bindegewebe und verbreitet sich von hier aus nach allen Richtungen. Auf diese Weise entstehen fibröse Bindegewebsmassen, welche sich einerseits gegen das Ganglion coeliacum hin erstrecken und dabei die von diesem Ganglion zu den Nebennieren ziehenden, sowie andere benachbarte Nervenbündel einschliessen und das Ganglion selbst durchwuchern können, andererseits von den Nebennieren

in verschiedener Ausdehnung gegen die Leber oder das Duodenum fortschreiten.

In den verkästen Nebennieren wurden wiederholt Tuberkelbacillen nachgewiesen. Nur in einem Falle von Verkäsung wurde als Erreger derselben der Bacillus der Pseudotuberculose von Hayem und Lesage gefunden.

Die zweithäufigste Art von Nebennierenerkrankung beim Morbus Addisonii sind die bösartigen Tumoren derselben, und zwar sowohl primäre als secundäre. Es werden sowohl Carcinome als Sarkome angeführt, von ersteren Markschwamm und Scirrhus, von letzteren ausser den gewöhnlichen Formen Angio- und Melanosarkome. Ausserdem werden in vereinzelt Fällen verschiedenartige andere Tumoren der Nebennieren als Ursache eines Addison angegeben, nämlich Adenome (Strumasuprarenalis), ferner Syphilome, Echinococcen und Hämatome.

Eine chronische interstitielle Entzündung der Nebennieren spielte in den früheren Decennien als ätiologisches Moment des Morbus Addisonii eine grosse Rolle, ist jedoch, wenn nicht in allen, so sicher in den allermeisten Fällen als Tuberculose aufzufassen.

In einer grösseren Reihe von Fällen wird einfache oder entzündliche Atrophie der Nebennieren, in wenigen Fällen abnorme Kleinheit des sonst unveränderten Organs oder auch einseitiges oder doppelseitiges Fehlen der Nebenniere als Ursache eines Addison angegeben.

Im Gegensatze zu allen diesen Processen, welche einen mehr weniger chronischen Verlauf zeigen, beobachtete Virchow in einigen Fällen rapid verlaufender Krankheit eine acute hämorrhagische Entzündung der Nebennieren.

Ueber die anatomischen Veränderungen des Sympathicus liegen erst aus der letzten Zeit genauere mikroskopische Untersuchungen vor. Dieselben wurden in einer beträchtlichen Reihe von Fällen bei gleichzeitig vorhandener Affection der Nebennieren, in anderen ohne solche vorgefunden. Die Veränderungen können betreffen: Zunächst die sympathischen Ganglien in der Substanz der Nebennieren, die inconstanten pericapsulären Ganglien, dann die Nervenfasern, welche von den Nebennieren zum Ganglion coeliacum verlaufen, dieses Ganglion und den Plexus solaris selbst und im Weiteren die sympathischen Bahnen von hier bis selbst in die Cervicalganglien des Grenzstranges hinauf, und endlich den Splanchnicus. Die Veränderungen in den Ganglien der Nebennierensubstanz, den pericapsulären Ganglien, den Fasern des Plexus suprarenalis und solaris und im Ganglion coeliacum selbst sind sehr häufig abhängig von den Veränderungen der Nebennieren, namentlich der Tuberculose und der durch diese hervorgerufenen Schwielenbildung, oder aber bedingt durch eine Localisation der Tuberculose in den abdominalen Lymphdrüsen. Selten

ist Compression durch Drüsenumoren anderen anatomischen Charakters (Carcinome, Sarkome, Pseudoleukämie, Leukämie), oder durch ein Aneurysma der Bauchaorta. Auch einfach entzündliche Processe im Retroperitonealraume wurden als Ursache solcher Degenerationen beobachtet.

Vielfach werden geringfügige Veränderungen in den verschiedensten Abschnitten des Sympathicus als pathologisch angeführt, denen von anderen Autoren eine pathologische Dignität abgesprochen wird. Andere Veränderungen werden zwar als pathologisch anerkannt, finden sich jedoch nicht nur bei Morbus Addisonii, sondern auch bei allen möglichen anderen kachektischen Zuständen, zumal bei Lungentuberculose, und können einerseits aus diesem Grunde, andererseits wegen der Inconstanz ihres Vorkommens bei typischem Morbus Addisonii nicht als das anatomische Substrat dieser Erkrankung angesehen werden.

Nur in einer verhältnissmässig geringen Zahl von Fällen finden wir schwerere Veränderungen des sympathischen Systems.

Die eingehendsten histologischen Untersuchungen über diese Verhältnisse rühren von Kahlden, Fleiner, Ewald und Brauer her. Besprechen wir zunächst die Veränderungen an den Ganglien, so müssen wir unterscheiden zwischen Veränderungen in den Ganglienzellen selbst, in den Gefässen und den bindegewebigen Hüllen derselben. Die Ganglienzellen zeigten partielle oder totale Pigmentirung, häufig verbunden mit Schrumpfung der Zellen innerhalb der Kapsel und Zerfall der Kerne. Manchmal wurde überhaupt der Kapselraum nur mehr von hyalinen Massen erfüllt gefunden. An den Gefässen wurden hyaline Degeneration der Wandung und kleinzellige Infiltration der Adventitia beobachtet. Auch in den bindegewebigen Hüllen der Ganglien fand man wiederholt Herde von kleinzelliger Infiltration, welche nicht selten von den Gefässen auszugehen schien. Alle diese Veränderungen betrafen jedoch, wenigstens in den ausserhalb der Nebennieren gelegenen Ganglien, niemals sämtliche oder auch nur die Mehrzahl der Zellen; immer waren vielmehr neben den veränderten reichlich wohlerhaltene Ganglienzellen zu finden.

Die Veränderungen der Nervenfasern äusserten sich in Unregelmässigkeit der Contouren, kugeligen oder spindelförmigen Auftreibungen und stellenweise abnormer Dünnhheit der Nervenfasern (rosenkränzähnliches Aussehen), Zerklüftung oder Zerfall des Markes in Schollen oder kleinste Körnchen, zum Theile sogar in fast völligem Schwunde der Markfasern. Auch diese Veränderungen betrafen gewöhnlich nur einzelne Fasern der Nerven. Totale graue Degeneration eines Splanchnicus fand Jürgens bei Compression desselben durch ein Aneurysma der Aorta. Hochgradige Atrophie fand an diesen Nerven ferner Fleiner, Atrophie mittleren Grades Ewald.

Neben dem Sympathicus schreibt Fleiner auch den Spinalganglien eine causale Bedeutung für den Morbus Addisonii zu. Er fand nämlich in zwei Fällen neben Veränderungen in den verschiedensten Abschnitten des Sympathicus auch degenerative Veränderungen in den Spinalganglien und den extramedullären Theilen der hinteren Wurzeln, im Vagus und in einzelnen peripheren Rückenmarksnerven.

Im Rückenmarke selbst wurden gleichfalls von verschiedenen Forschern Veränderungen gefunden. Bereits Demange berichtet 1877 von einem Addison mit Nebennierentuberculose, bei welchem im Rückenmarke namentlich im Lendenabschnitte körnige Degeneration in den Vorderhornzellen und Markzerfall in den Nervenfasern gefunden wurde. Ausserdem fanden auch Burresi und Semmola Veränderungen im Rückenmarke und schreiben ihnen eine grosse Bedeutung zu; ferner beobachtete Abegg in einem Falle kleinzellige Infiltration der Keilstränge im Dorsalmarke, und endlich wiesen auch Kalindero und Babes in den Vorderseitensträngen und den Hinterhörnern eine auffällige Vermehrung der Neuroglia und Verdickung der Gefässe, in den hinteren Wurzeln Verschmälerung und Markzerfall an den Nervenfasern nach. Degenerative Veränderungen in den hinteren Wurzeln, namentlich im Lendenmarke, fand Vucetic. Auch Kahlden fand in einzelnen, aber nicht allen von ihm untersuchten Fällen ähnliche Veränderungen, zeigte jedoch, dass sie nicht eine spezifische Folge der Nebennierenerkrankung seien, weil er solche Veränderungen auch in zwei Fällen im Rückenmarke von Phthisikern ohne Nebennierenerkrankung fand.

Auch in einer ganzen Reihe anderer Organe wurden pathologische Veränderungen beim Morbus Addisonii nachgewiesen, welche zum Theile als Folgeerscheinungen desselben, zum Theile als Complicationen aufzufassen sind. Im Gehirn fand man wiederholt seröse Durchtränkung, Anämie, Hyperämie oder Atrophie der Substanz, Oedem oder Verdickung der Meningen, ausserdem seltener Carcinomknoten und Tuberkeln oder kleine multiple Erweichungsherde; mehrmals Meningitis tuberculosa, einmal eine Erkrankung der Hypophysis.

An der Schilddrüse wurden öfters auffallende Kleinheit und Blutleere, in anderen Fällen Vergrösserung oder Krebsmetastasen beobachtet. Einigemale wurde Persistiren der Thymus notirt. In mehr als der Hälfte aller Fälle fand man Tuberculose der Lungen und der mediastinalen Drüsen, häufig Verwachsung der Pleuren, in einzelnen Fällen metastatisches Carcinom in Lunge und Pleura, sonst nur unwesentliche oder zufällige Veränderungen. Am Herzen wurde sehr häufig braune Atrophie constatirt, manchmal in sehr hohem Grade; ausserdem Verfettung, selten, und zwar nur bei Complicationen, Hypertrophie. Die

Klappen und Gefässe zeigten wiederholt atheromatöse Veränderungen, auch bei jugendlichen Individuen.

Im Digestionscanale fanden sich Injection und katarrhalische Schwellung und Ekchymosirung der Magenschleimhaut; im Darm sehr häufig eine auffällige Schwellung der Solitärfollikel und Peyer'schen Plaques, wiederholt mit Verschwärung derselben und ausserdem sehr ausgebreitete schieferige Pigmentirung der Schleimhaut und Follikel, sowie in einer grossen Reihe von Fällen tuberculöse Geschwüre. In den mesenterialen und retroperitonealen Drüsen oftmals Tuberculose oder Carcinom. Bauchdecken, Mesenterium und Netz wiesen in manchen Fällen auch bei sonstiger Abmagerung dicke Fettschichten auf. Die Leber wurde verkleinert und vergrössert, blutarm und hyperämisch, amyloid oder verfettet, mit Carcinomknoten oder Tuberkeln durchsetzt gefunden. Die Milz war häufig einfach vergrössert oder amyloid degenerirt. Das Pankreas wiederholt gross und hyperämisch, derb oder krebsig. Im Urogenitalsystem wurde vielfach Carcinom oder Tuberculose beobachtet; Complication mit Nephritis ist kein häufiger Befund. Im Knochensystem wurde ausser Metastasen bösartiger Geschwülste und Caries (namentlich der Wirbelsäule) von Gabbi in zwei Fällen eine weinhefeartige Verfärbung des Markes beobachtet. Die Musculatur wurde in vielen Fällen als abgemagert, »geschwunden« beschrieben. Ueber die histologischen Veränderungen der Haut soll noch an einer anderen Stelle ausführlicher gesprochen werden.

Symptome und Verlauf.

Addison beschrieb im Jahre 1855 die nach ihm benannte und von ihm zuerst mit Veränderungen der Nebennieren in Zusammenhang gebrachte Krankheit als eine idiopathische Anämie, die mit grosser Adynamie und Apathie, mit Störungen von Seiten des Digestionstractus und des Nervensystems sowie mit einer bronzefarbenen Pigmentirung der Haut einhergehe und nach chronischem Verlaufe unter dem Bilde fortschreitender Kachexie oftmals mit stürmischen Enderscheinungen, wie unstillbaren Diarrhöen, Koma oder Convulsionen sicher zum Tode führe.

Wir sind heute nach mehr als 40 Jahren, während welcher Zeit dieser Erkrankung das grösste Interesse zugewendet wurde, kaum in der Lage, dieser Beschreibung etwas Wesentliches beizufügen.

Die Addison'sche Krankheit ist im Allgemeinen relativ selten. Sie befällt die beiden Geschlechter in etwas ungleicher Häufigkeit, indem etwa 60 bis 67% aller Erkrankungen Männer betreffen. Von den Altersstufen wird das Lebensalter von 15 bis zu 60 Jahren bevorzugt. Bei Kindern und Greisen wird die Krankheit zwar beobachtet, gehört jedoch

zu den grössten Seltenheiten. Der jüngste Addisoniker, der bisher zur Beobachtung kam, war ein dreijähriges Kind, der älteste zählte beinahe 80 Jahre.

Als ätiologische Momente für den Morbus Addisonii wurden verschiedene Schädlichkeiten angeführt, wie z. B. Malaria, Alkoholismus, Erkältungen, Traumen auf die Nierengegend, schlechte Ernährungsverhältnisse, Kummer und Sorgen, sowie Gemüthsaffecte — also lauter Momente, die auch für die Aetiologie aller möglichen anderen Erkrankungen herangezogen werden. Nur wenigen von ihnen kann man eine wirkliche Bedeutung beimessen, und dies nur insoferne, als sie eine Schwächung des Organismus bedeuten, und damit zur Erwerbung der Tuberculose disponiren, die, wie bekannt, das häufigste anatomische Substrat des Morbus Addisonii ist.

Der Beginn der Erkrankung ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ein schleichender, so dass die Kranken selbst fast niemals den Zeitpunkt desselben genauer angeben können. Was ihnen gewöhnlich zuerst als krankhaft auffällt, ist ein abnorm leichtes Ermüden bei der von früher her gewohnten Thätigkeit, das anfangs noch intermittirend ist, allmählig aber immer mehr zunimmt und zu einem dauernden Gefühle von allgemeiner Schwäche und Mattigkeit sowie zu einer auffallenden Unlust zur Arbeit führt. Diese Zustände von Adynamie und Asthenie stehen in uncomplicirten Fällen anfangs sehr häufig in grellem Widerspruche zu dem relativ guten Aussehen und dem namentlich am Abdomen noch recht gut entwickelten Fettpolster der Kranken, die auch lange Zeit hindurch völlig frei von allen anderen Krankheitserscheinungen sein können.

Allmählig jedoch stellen sich fast regelmässig als zweites Cardinalsymptom Störungen von Seiten der Verdauungsorgane ein. Der Appetit wird schlecht und schlechter, lästiges Druckgefühl im Magen, Aufstossen, manchmal Sodbrennen, sehr gewöhnlich Ueblichkeiten, Brechneigung und im Verlaufe immer mehr hervortretendes Erbrechen, hartnäckige Stuhlverstopfung, seltener Diarrhöen oder Wechsel dieser Zustände stellen sich ein. Recht häufig besteht auch ein quälender epigastraler Schmerz, der in die Hypochondrien ausstrahlen und vermöge seiner Heftigkeit zeitweise sogar das ganze Krankheitsbild beherrschen kann; oder es bestehen ähnliche fixe oder irradiirende neuralgische Schmerzen in Lenden- und Kreuzgegend. In anderen Fällen werden vage Schmerzen im ganzen Unterleibe und in den Gliedern angegeben. Manchmal findet man auch vorübergehende heftige Schmerzen anscheinend rheumatischen Charakters, sogar mit Schwellungen combinirt, in den verschiedensten Gelenken.

Dazu kommt nun gewöhnlich früher oder später als das dritte und am meisten in die Augen springende Hauptsymptom in der Krankheits-

gruppe des Addison eine Verfärbung der Haut ins Dunkle. Dieselbe beginnt meist ganz allmählig und unmerklich, so dass die Kranken anfangs selbst nichts davon wissen und erst von ihrer Umgebung auf diese Veränderung aufmerksam gemacht werden müssen. Zu Beginn sind die Farbentöne meist schmutzig gelb bis gelbbraun oder rauchgrau; im späteren Verlaufe verdunkeln sie sich bis zur ausgesprochenen Bronzefarbe, ja selbst bis zum Negerschwarzen und zeigen manchmal einen merklichen Schimmer ins Grünliche oder Bläuliche. Diese Pigmentirung beginnt im Allgemeinen an den der Sonneneinwirkung ausgesetzten und den von Natur aus bereits reichlich mit Pigment ausgestatteten Hauttheilen, ergreift sodann jene Bezirke, die stärkerem Drucke von Seiten der Bekleidung ausgesetzt sind und befällt zuletzt aber geradezu typisch auch die Schleimhäute des Mundes von der Lippe bis zur hinteren Rachenwand, seltener und inconstant auch andere Schleimhautgebiete. Regelmässig werden also Gesicht und Handrücken, Genitalien und Brustwarzen, Achselfalten und die Streckseiten der Gelenke zuerst befallen, und diese Hautbezirke zeigen auch beim weiteren Fortschreiten der Pigmentirung immer die dunkelsten Farbentöne. Niemals ist die Pigmentirung gleichmässig über den ganzen Körper verbreitet, meistens sind vielmehr bestimmte Hautgebiete besonders ausgesprochen pigmentirt, oder aber die Verfärbung tritt in Form von zerstreuten grösseren, unregelmässig und unscharf begrenzten Flecken auf, zwischen denen hellere Hautpartien, manchmal sogar auffallend pigmentlose hellweisse Flecken (Vitiligo) eingeschaltet sind. Recht häufig findet man daneben noch scharfer umschriebene mohn- bis haufkorn- oder linsengrosse, intensiv dunkle Flecken über einzelne auch diffus pigmentirte Hautbezirke zerstreut. Auf den Schleimhäuten ist die Pigmentirung höchst selten diffus, vielmehr regelmässig in ziemlich scharf umschriebenen Flecken und Streifen angeordnet. — Conjunctiven, Nagelbett und Haare zeigen nur seltener auffällige Veränderungen.

Auch im Bereiche der übrigen Organe machen sich Störungen bemerkbar. Von Seiten des Nervensystems besteht recht constant eine ganz auffallende Apathie, psychische Verstimmung, Niedergeschlagenheit und Energielosigkeit; sehr häufig bald vom Beginne der Erkrankung an Schlaflosigkeit, in seltenen Fällen Schlafsucht, wiederholentlich Kopfschmerzen von verschiedenster Dauer und Heftigkeit, mitunter Gedächtnisschwäche oder Intelligenzabnahme. In einzelnen Fällen wurden auch zeitweise Delirien und leichtere Geistesstörungen beobachtet. Schwindel, Ohrensausen, Augenflimmern und Neigung zu Ohnmachten sind sehr gewöhnliche Erscheinungen. — Anämische Symptome, wie Blässe der Haut und der Schleimhäute, Geräusche in den Halsvenen und am Herzen können lange Zeit hindurch fehlen, bleiben aber gleichwie Abmagerung und Kachexie in späteren Stadien fast niemals aus, ohne jedoch jemals

so hohe Grade zu erreichen, wie sie dem extremen Kräfteverfall entsprechen würden und wie sie bei anderen kachektischen Zuständen (z. B. Tuberculose oder Carcinom) die Regel sind. Der Puls wird fast regelmässig als sehr klein und leicht unterdrückbar, meist etwas beschleunigt, selten verlangsamt oder irregulär gefunden, wobei man auch physikalisch eine Schwäche der Herzaction (leise Töne) nachweisen kann.

Herzklopfen und Dyspnoe kommen auch in uncomplirten Fällen vor; ersteres namentlich bei Anstrengung oder psychischer Erregung, dann gewöhnlich mit hochgradiger Beschleunigung, extremer Kleinheit und Irregularität des Pulses verbunden. Die Körpertemperatur ist in reinen Fällen gemeiniglich normal oder nicht gar selten wenigstens im weiteren Verlaufe auch subnormal, welcher letzterer Zustand oft von subjectivem Kältegeföhle begleitet ist. Von Seiten der Harnorgane liegen, so lange nicht Complicationen mit gleichzeitigen Nierenaffectionen vorhanden sind, zumeist keine wesentlichen Symptome vor. Von Seiten der Genitalien werden manchmal Menstruationsstörungen beobachtet. Hydro-pische Anschwellungen gehören auch bei ausgesprochener Kachexie zu den grössten Seltenheiten.

In dem meist ausgesprochen chronischen, mitunter zwar von Stillständen oder sogar bedeutenden Besserungen unterbrochenen, ausnahmslos jedoch schliesslich progressiven Krankheitsverlaufe steigern sich alle erwähnten Symptome. Die Adynamie und Asthenie erreichen die höchsten Grade, sind aber so gut wie niemals von wirklichen Lähmungen begleitet. Der Appetit schwindet vollständig, dagegen besteht nicht selten quälender Durst; das Erbrechen wird häufiger, oftmals stellt sich Singultus ein. Der tödtliche Ausgang tritt entweder unter diesen Erscheinungen und zunehmender Prostration in Folge von Herzschwäche ein, häufiger aber geht ihm ein acut einsetzendes stürmisches Endstadium voraus. Die Temperatur steigt über die Norm, und erreicht nicht selten hochfebrile Grade. Diarrhöen treten an Stelle der Verstopfung und werden oftmals ebenso wie das Erbrechen unstillbar. Dazu kommen regelmässig beängstigende Hirnsymptome, wie Delirien, seltener Psychosen mit motorischer Aufregung, häufig jedoch Krämpfe von choreatischem Typus bis zu epileptiformen Convulsionen, schliesslich Collaps und Koma; in anderen Fällen ist das ganze Bild der Endphase eines Typhus nicht unähnlich. Gewöhnlich erfolgt schon nach mehrtägiger Dauer dieses Endstadiums der Tod.

In solchen typischen Fällen, wie wir sie eben geschildert haben, ist die Dauer der Krankheit wenigstens einige Monate, höchstens einige Jahre. Aber sowohl in Symptomen als in Verlauf und Dauer gibt es mannigfache Abweichungen von diesem Typus.

Zunächst kann die Erkrankung acut, zumeist mit Magendarmerscheinungen einsetzen, um dann chronisch weiter zu verlaufen, doch

sind diese Fälle, welche A verbeck seinerzeit als die Mehrzahl hinstellte, in der That recht selten. Weiters kann auch die Reihenfolge und die Intensität der einzelnen Symptome ausserordentlich wechseln. Nicht gar selten sind Verdauungsbeschwerden das erste Symptom, viel seltener tritt die Hautpigmentirung zuerst auf. Auch kann das eine oder andere der Cardinalsymptome, selbst die Melanodermie, vollkommen fehlen oder doch erst sehr spät und nur in geringer Intensität oder Ausdehnung auftreten.

Oder es setzt die Erkrankung nicht nur plötzlich mit Magenschmerzen, Erbrechen, Diarrhöen, Kopfschmerzen und Fieber ein, sondern sie führt auch in kurzer Zeit, selbst in weniger als einem Monate unter dem Bilde einer Vergiftung, einer Cholera oder eines Typhus zum Tode. Allerdings sind solche Fälle äusserst spärlich in der Literatur vertreten. Oder aber, die Erkrankung dauert im Gegentheile ungewöhnlich lange und ist dann in der Regel von wiederholten, selbst mehrere Jahre dauernden Stillständen oder ganz bedeutenden Besserungen unterbrochen, während welcher die Kranken sich fast völlig gesund fühlen können, so dass auch im Arzte die Hoffnung auf dauernde Heilung erweckt wird. Meist folgt solchen Besserungen aber dann mit einemmale eine acute Verschlimmerung und rasch tödtlicher Verlauf. Als längste Krankheitsdauer wurden 10, ja selbst 13 Jahre beobachtet.

Bei allen diesen Schwankungen bleibt nur eines mit fast völliger Sicherheit vorauszusehen, nämlich das letale Ende. Die wenigen Fälle von Heilung einer Addison'schen Krankheit dürfen mit Recht bezüglich der Richtigkeit der Diagnose angezweifelt werden.

Die auffälligsten Abweichungen vom Krankheitstypus werden aber, wie schon oben erwähnt, durch die ausserordentlich häufigen Complicationen bedingt. Obenan bezüglich Häufigkeit und Polymorphie steht die Tuberculose, von der wir ja wissen, dass ihre specielle Localisation in den Nebennieren die gewöhnlichste Ursache der Addison'schen Krankheit darstellt.

Selten ist die Tuberculose dann wirklich auf die Nebennieren beschränkt. Geringfügige anderweitige Localisationen werden aber das Addison'sche Krankheitsbild noch immer mit genügender Deutlichkeit hervortreten lassen.

Ist jedoch ausser der Nebennierentuberculose noch eine ausgebreitetere bacilläre Erkrankung in den Lungen oder daneben noch in anderen Organen, namentlich im Darmcanale oder eine von der Nebennierenaffection ausgehende Miliartuberculose vorhanden, so wird das Krankheitsbild des Addison nicht nur oft in auffälligster Weise modificirt und verwischt, sondern es kann auch ganz in den Hintergrund gedrängt und der Diagnose unzugänglich gemacht werden. Dann bestehen gewöhnlich von vorneherein starke Abmagerung, intermittirendes Fieber, Husten,

Nachtschweisse, Diarrhöen und Verdauungsstörungen. Ebensowohl können bei anderer Localisation der Tuberculose z. B. meningeale Symptome oder Lähmungen (bei Wirbelcaries) das Krankheitsbild beherrschen. — Symptome wie Adynamie und Erbrechen, Schmerzen und Anämie berechtigen dann keinesfalls zur Diagnose einer Nebennierenlocalisation, ja selbst die Pigmentirung nicht einmal in allen Fällen, da auch gemeine Tuberculose sich mit einer solchen verbinden kann. In gleicher Weise kann auch Krebskachexie und in seltenen Fällen Lues den Verlauf der Addison'schen Krankheit beeinflussen und ihre Diagnose bis zur Unmöglichkeit erschweren.

Nach dieser allgemeinen Schilderung des Krankheitsbildes wird es noch nothwendig sein, auf einzelne Symptome oder Symptomen-
gruppen, welche sich durch besondere Variabilität oder Polymorphie auszeichnen, etwas näher einzugehen.

Veränderungen der Haut und der Schleimhäute.

Diejenige Veränderung der Haut und der Schleimhäute, welche fast ausschliesslich in Betracht kommt, ist die pathologische Pigmentirung derselben; sie ist das auffallendste Symptom der Addison'schen Krankheit, nach welchem dieselbe auch vielfach benannt wird (Melasma suprarinale, Bronzed skin).

Die Pigmentirung tritt nur in den seltensten Fällen als erstes Krankheitssymptom auf, gewöhnlich vielmehr erst, nachdem kürzere oder längere Zeit die Erscheinungen der Adynamie und Störungen von Seiten des Digestionstractes vorausgegangen sind. Im weiteren Verlaufe der Erkrankung geht die Intensität der Pigmentirung im Allgemeinen ziemlich parallel mit der Zunahme der übrigen Symptome. Bei zeitweiligem Rückgange dieser kommt es manchmal auch zu einem vorübergehenden, fast völligen Verschwinden der Pigmentirung. Doch sind andererseits vielfach Fälle beobachtet worden, wo trotz Rückgang aller anderen Krankheitserscheinungen die Hautpigmentirung unverändert bestehen blieb. Einmal verschwand die Melanodermie unmittelbar vor dem Tode (Labadie-Lagrange).

Vereinzelt sind jene Fälle, bei welchen die Melanodermie bis zum Exitus fehlte und die in Anbetracht der übrigen Addison'schen Symptome, insbesondere der progressiven Adynamie und der Magendarmerscheinungen, für die keine anderweitige Erkrankung zur Erklärung aufzufinden war, doch als Morbus Addisonii gedeutet und auch so diagnostiziert wurden. Die Section ergab als wesentlichen Befund eine Erkrankung der Nebennieren (Fenwick). Wollte man strenge historisch vorgehen, so müsste man, wie dies auch thatsächlich Lewin thut, die

Fälle ohne Bronzehaut aus der Addison'schen Krankheitsgruppe ausschliessen.

Andererseits kann jedoch ein dogmatisches Festhalten an der Integrität der Symptomentrias des Morbus Addisonii unmöglich zu einer richtigen Beurtheilung der abweichenden Typen führen. Wir haben ja auch für diese unsere Auffassung Analogien in reicher Zahl.

Würde man z. B. nur jene Fälle von Morbus Basedowii, bei welchen sämtliche charakteristischen Symptome, als: Tremor, Glotzaugen, Struma und Tachycardie in classischer Weise ausgeprägt sind, als wirklichen Basedow ansprechen, so müssten wir alle jene Fälle, bei welchen dieses oder jenes Symptom fehlt, aus der Krankheitsgruppe »Basedow« ausschliessen. Und doch sind solche Fälle rudimentärer Formen hinlänglich als *Formes frustes* des Morbus Basedowii bekannt und anerkannt. In ähnlicher Weise, wie es also einen Basedow ohne Glotzaugen gibt, in ähnlicher Weise, wie es eine *Scarlatina sine exanthemate* (*sine scarlatina*), eine *Pellagra sine Pellagra* gibt, werden wohl auch Fälle von Morbus Addisonii ohne Melanodermie im klinischen Bilde dieser Krankheitspecies ihren Platz behaupten.

Trotz alledem kommt der Melanodermie namentlich in diagnostischer Hinsicht zweifellos eine hohe Bedeutung in der Pathologie des Morbus Addisonii zu, und wir müssen daher ihre klinischen Charaktere und Eigenheiten, speciell die Localisation, noch etwas eingehender erörtern. Beginnen wir am Kopfe, so wäre in erster Linie das verschiedene Verhalten der behaarten Kopfhaut der Pigmentirung gegenüber hervorzuheben. Es ist nämlich eine Reihe von Fällen beschrieben worden, in denen die Pigmentirung an der Haargrenze mehr minder scharf absetzte und der Haarboden völlig unpigmentirt blieb. Doch ist dieses Verhalten keineswegs constant, indem in anderen Fällen nicht nur eine gleichmässige Verfärbung der Kopfhaut verzeichnet ist, sondern sogar die besondere Intensität derselben hervorgehoben wird. Die Haare selbst sind gewöhnlich an der Verfärbung nicht theilhaft. Ausnahmsweise finden wir jedoch auch hier gegentheilige Bemerkungen, welche eine Verfärbung aus dem Hellbraunen ins Dunkelbraune oder auffallend Pechschwarze feststellen. Bezüglich der Gesichtshaut ist, abgesehen davon, dass sie regelmässig zu den dunkelsten Hautbezirken gehört, wenig Besonderes hervorzuheben. Als ein häufiger und recht charakteristischer Befund wird namentlich von Gerhardt ein ausnehmend intensiver Pigmentstreif an den Lidrändern beschrieben.

Die Rumpfhaut hat im Grossen und Ganzen lichtere Farbentöne, die jedoch meist durch relativ kleine Zonen starker Bräunung unterbrochen werden. Die Vertheilung der letzteren ist vorwiegend von zwei Einflüssen abhängig: nämlich erstens von der schon normal stärkeren

Pigmentirung einzelner Körperstellen, und zweitens von der Druckwirkung der Bekleidung. Der ersterwähnte Einfluss äussert sich in einer besonders intensiven Pigmentirung der Warzenhöfe, zumal bei schwangeren oder schwanger gewesenenen Frauen, der Analfalten und der Genitalien, und zwar dieser letzteren namentlich beim Manne, indem Penis und Scrotum oftmals geradezu als schwarz bezeichnet werden. Bei gravid gewesenenen Frauen zeigt namentlich auch die Linea alba eine auffallend dunkle Färbung.

Der Einfluss des Kleiderdruckes macht sich am stärksten bei mageren Individuen bemerkbar, indem bei diesen nicht nur alle Stellen, welche der Bekleidung als Stützpunkt dienen, sondern auch alle Knochenkanten und Vorsprünge gemeiniglich besonders stark pigmentirt sind. Es erscheinen also gewöhnlich nicht nur die Schultern, Achselfalten und Darmbeinkämme, sondern auch die Haut über den Clavikeln, dem Manubrium sterni, der Spina scapulae, den Processus spinosi der ganzen Wirbelsäule und den Sitzhöckern besonders dunkel gefärbt. Einen sehr intensiven braunen Ring um die Mitte des Unterleibes, entsprechend der Stelle, an welcher die Kleider gebunden werden, beobachtet man häufig bei Frauen und bei Männern, welche einen Leibgurt tragen. Dass ausser an diesen Stellen an der ganzen Rumpfhaut willkürlich zerstreute dunklere Pigmentflecken vorkommen können, wurde bereits hervorgehoben.

An den Extremitäten sind die der Sonneneinwirkung ausgesetzten Theile und die Streckseiten und Sehnenvorsprünge an den Gelenken gewöhnlich die dunkelst pigmentirten Stellen. Hohlhand und Fusssohle zeigen zumeist die geringste Färbung; manchmal erscheinen sie gar nicht, in anderen Fällen schwach oder fleckig oder nur auf den Kämmen der etwa vorhandenen Falten pigmentirt. Ziemlich charakteristisch ist der Mangel von Pigmentirung auf den Nagelbetten, jedoch gibt es auch hier nicht gar zu selten Ausnahmen; freilich ist auch in diesen Ausnahmefällen die Pigmentirung der Nagelbetten selten so intensiv wie die der Umgebung und tritt manchmal, wie ich in einem Falle selbst beobachtete, in Form von discretten Longitudinalstreifen auf.

Hervorzuheben ist endlich der Einfluss accidenteller Hautveränderungen auf die Pigmentirung. Alle abnormen Reize, welche auf umschriebene Stellen der Haut einwirken, äussern auch auf die Färbung derselben ihren Einfluss. Locale parasitäre Erkrankungen oder Ekzeme, welche mit Jucken einhergehen und dadurch Kratzen veranlassen, bedingen eine dunklere Pigmentirung. Die Einwirkungsstellen von Vesicantien und Schröpfköpfen zeigen gewöhnlich den gleichen Effect. Ganz verschieden verhalten sich die Narben der Haut, indem sie einmal ganz besonders intensiv gefärbt erscheinen, ein andermal völlig pigmentfrei, dafür aber von einem tiefdunkelbraunen Hofe umgeben sind.

Hier wäre auch der Platz, hervorzuheben, dass mitunter an umschriebenen Stellen ohne eine unserer Beobachtung zugängliche Veranlassung völliger Pigmentmangel mitten in der diffusen Pigmentirung gefunden wird. Solche Vitiligoeflecken gehören zwar nicht zu den regelmässigen Vorkommnissen, verleihen aber den Fällen, in denen sie sich etwa multipel finden, ein auffallendes, manchmal geradezu scheckiges Aussehen. Einmal wird ein angeblich plötzliches Entstehen reichlicher, bis 5 cm im Durchmesser haltender Vitiligoeflecken notirt.

So viel über den Typus der Hautpigmentirungen. Aber nicht in allen Fällen der Addison'schen Krankheit finden wir sie an allen hervorgehobenen Stellen ausgeprägt, und wenn, so oftmals in geringer Intensität oder in ungleichmässiger Stärke. Nicht gar zu selten kommt eine Beschränkung der Pigmentirung auf einzelne Körpertheile, z. B. die oberen Extremitäten oder Gesicht und Hals etc. vor, oder aber es bleibt ein Körpertheil, der sonst gewöhnlich pigmentirt ist, ganz frei. Dass wir schliesslich auch Fälle von Addison ohne Hautpigmentirungen annehmen müssen, sei nochmals hervorgehoben.

Von grösster, namentlich differentialdiagnostischer Bedeutung ist die Pigmentirung der Schleimhäute. Sie tritt in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle später auf als die Hautverfärbung und zeigt nur ausnahmsweise eine gleich diffuse Verbreitung wie diese. Regelmässiger Sitz von Pigmentirungen sind nur die Schleimhäute des Mundes. An den Lippen findet man selten eine diffus blauröthliche oder chocoladebraune Verfärbung, viel häufiger tritt die Pigmentirung in Form von braunen bis schwarzen Flecken oder Streifen auf, die namentlich an den Mundwinkeln hervortreten. Als Fortsetzung der Lippenschlusslinie findet man recht häufig einen horizontalen pigmentirten Streifen an der Wangenschleimhaut. Das Zahnfleisch, die Schleimhaut des harten und weichen Gaumens und der Zunge zeigen fast ausschliesslich fleckige Pigmentirungen; als äusserste Seltenheiten sind diffuse rauchgraue Verfärbungen der Zunge und der hinteren Rachenwand notirt. In seltenen Fällen konnte man Pigmentflecken im Larynx nachweisen. Als Rarität verdient auch das Vorkommen von kleinen Hämorrhagien in der Mundschleimhaut erwähnt zu werden.

Andere Schleimhäute zeigen nur inconstante Veränderungen. Bemerkenswerth ist das Verhalten der Conjunctiven, weil seit jeher mit besonderem Nachdrucke hervorgehoben zu werden pflegt, dass die *Conjunctiva bulbi*, beziehungsweise die Skleren bei der Addison'schen Krankheit niemals eine Theilnahme an der Allgemeinverfärbung zeigen, vielmehr oft durch eine auffallend perlweisse Farbe hervorstechen. Sofern man sich mit einer ganz oberflächlichen Betrachtung begnügt, behält dieser Satz auch heute noch seine Giltigkeit; bei genauerer

Untersuchung wird man jedoch in vielen Fällen Abweichungen finden. Es ist zwar richtig, dass bei der Addison'schen Krankheit niemals die ganze Conjunctiva in nennenswerthem Grade diffus pigmentirt ist, doch sind gar nicht selten, wie dies namentlich Leva betont, kleinere und wenig intensive Pigmentflecken an der Conjunctiva sowohl der Lider als der Bulbi nachweisbar.

Im Weiteren sind hie und da Pigmentirungen an den Schleimhäuten der Geschlechtsorgane zu beobachten. Die Nymphen und die Vaginalschleimhaut wurden in mehreren Fällen als »schwarz« bezeichnet; auch an der Glans penis findet man ziemlich häufig braune Pigmentflecken.

Mangel aller Schleimhautpigmentirungen bis zum letalen Ausgange kann in Ausnahmefällen zweifellos bei echtem Addison vorkommen. Seltener sind jedenfalls die Fälle, wo bei unserer Krankheit Schleimhautpigmentirungen ohne gleichzeitige Hautverfärbung vorhanden sind. Dass in beiden Fällen grosse diagnostische Schwierigkeiten erwachsen können, ist einleuchtend.

Ausser der Pigmentirung zeigen Haut und Schleimhäute nur selten Veränderungen. Die Haut ist gewöhnlich glatt und elastisch; selten wurde Hautjucken beim Eintritt der Pigmentirung, Trockenheit der Haut oder Abschilferung derselben beobachtet; einigemal wird im Gegentheile sogar eine besondere Neigung zu Schweissen hervorgehoben.

Mehrmals wird eine unangenehme, ekelhafte Hautausdünstung erwähnt, einmal wird ihr Fischgeruch zugeschrieben. Einen gleich unangenehmen Geruch soll einigemal auch die Expirationsluft gehabt haben. Einmal fand man, combinirt mit Gelenkserkrankungen spärliche Roseolen, ein andermal ein purpuraartiges Exanthem. Als Complicationen wurden Molluscum contagiosum, ganz vereinzelt auch Furunculose und Psoriasis beobachtet.

An den Haaren wurde, abgesehen von ihrer Theilnahme an der Verfärbung, die sowohl Haupt- als Barthaar betreffen kann, wenig Abnormes beobachtet. Einigemal wird Ausfallen derselben mit oder ohne späteren Wiederersatz beschrieben; seltener Ergrauen im Verlaufe der Erkrankung, allerdings bei schon relativ alten Individuen. Als Rarität wird Alopecia areata erwähnt.

Erscheinungen von Seiten des Nervensystems.

Das häufigste und in der Regel vom Anfang bis zum Ende constanteste Symptom der Addison'schen Krankheit, das wenigstens zum Theile durch eine Schädigung des Nervensystems zu Stande kommt, ist die hochgradige physische und psychische Adynamie. Sie äussert sich anfänglich in einer auffallend schnellen Ermüdbarkeit bei den gewohnten und früher ohne Beschwerden ausgeführten Beschäftigungen. Dabei ist

sie zunächst noch intermittirend, steigert sich jedoch sehr bald immer mehr und wird schliesslich dauernd. Die Kranken sind im weiteren Verlaufe nicht nur ausser Stande, eine schwere oder selbst ganz gewöhnliche Leistung zu vollbringen, sondern zeigen auch eine zunehmende Unlust zu irgend welcher Bethätigung und Bewegung überhaupt, die endlich soweit gehen kann, dass die Kranken regungslos daliegen und dass ihnen selbst das Essen und Sprechen zuwider ist. Auf dem psychischen Gebiete macht sich gleichzeitig eine steigende Apathie, Gleichgiltigkeit und Verstimmung geltend; die Patienten zeigen häufig vollständige Energielosigkeit, sind abgespannt und theilnahmslos, kopfhängerisch und manchmal geradezu melancholisch; in anderen Fällen zeigen sie sich unwirsch und mürrisch, eigensinnig oder störrisch.

Auch in der herabgesetzten Widerstandskraft gegen äussere Schädlichkeiten äussert sich die Adynamie. Ein geringer Excess (Alkohol), eine leichte und sonst schnell überwundene Infection, z. B. eine gewöhnliche Angina, sind mit schweren Folgeerscheinungen verknüpft und können direct eine tödtliche Verschlimmerung des Zustandes einleiten.

Von den übrigen Symptomen von Seiten des Nervensystems wären zunächst Cerebralerscheinungen hervorzuheben. Hartnäckige Schlaflosigkeit ist eines der häufigsten und manchmal ein initiales Symptom. Viel seltener findet man das Gegentheil, die Schlafsucht; mitunter wechseln beide Zustände mit einander ab. Auch auffällig häufiges Gähnen wurde einigemal beobachtet.

Kopfschmerzen sind sehr häufig, zeigen jedoch die grössten Verschiedenheiten bezüglich Intensität, Dauer, Charakter und Localisation; manchmal werden sie durch ihre unerträgliche Heftigkeit ein sehr quälendes Symptom. Schwindel, Ohrensausen, Flimmern vor den Augen und Neigung zu Ohnmachten sind sehr häufige episodisch auftretende Zustände. Ohnmachtsanwandlungen treten manchmal selbst bei nicht sichtbar anämischen und gut genährten Leuten schon bei den geringsten Anlässen auf, so z. B. in manchen Fällen bei einfacher leiser Berührung der Magengegend, in anderen Fällen beim Aufsetzen im Bette oder bei längerem Stehen. Dabei wird das Gesicht blass, die Pulse verschwindend klein und manchmal erfolgt ein Ausbruch kalten Schweisses.

Mit der früher besprochenen Apathie verbindet sich nicht selten eine wirkliche und progressive Abnahme der geistigen Functionen, welche sich in Abnahme des Gedächtnisses, der Intelligenz und in Unbesinnlichkeit äussert, sich aber nur in vereinzelt Fällen bis zu Stupidität, Demenz oder Blödsinn steigert. In anderen Fällen gelangen periodische Reizungs- und Aufregungszustände zur Beobachtung, wie z. B. Angstgefühl, Ruhelosigkeit oder Jactationen, doch tritt auch hier eine gewisse Asthenie der Affecte zu Tage. Muskelzittern und

choreatische Zuckungen wurden mehrmals beobachtet; heftigere, allgemeine Convulsionen und epileptiforme Krampfanfälle gehören jedoch vor dem terminalen Stadium zu den Seltenheiten. Irrreden, vorübergehende Delirien, Paranoia, religiöser Wahnsinn wurden einigemale verzeichnet.

Von Seiten der Sinnesorgane wurden nur in ganz vereinzelt Fällen und nur geringgradige Störungen beobachtet. Notirt werden: Verringerung des Geruches und Geschmackes, Abnahme des Gehörs, oder des Gesichts, einmal Nachtblindheit.

Eigentliche Lähmungen kommen auch bei der grössten Muskelschwäche beim Morbus Addisonii nicht vor, sofern nicht Complicationen vorliegen, wie z. B. Wirbelcaries, Hirnhämorrhagien u. s. f. — Dagegen finden sich häufig Störungen im Bereiche der sensiblen Nerven, am gewöhnlichsten in Form von Schmerzen, die nicht selten schon frühzeitig auftreten. Dieselben äussern sich entweder als vage Schmerzen in allen Gliedern, oder sie zeigen neuralgischen Charakter mit bestimmter Localisation, insbesondere im Epigastrium, den Hypochondrien, in der Kreuz- und Lumbalgegend, den Extremitäten und manchmal auch in den Gelenken, hier sogar mit transitorischer Schwellung verbunden, so dass bereits Fehldiagnosen auf Rheumatismus articulorum gestellt wurden. Seltener sind Parästhesien, welche sich als Gefühl von Taub- oder Abgestorbensein, Kriebeln in den Fingern und Ameisenlaufen äussern, sich mit Blässe und Cyanose verbinden und als vasomotorische Neurose gedeutet werden können. Noch seltener sind Herabsetzungen der Sensibilität.

Dem Verhalten der Reflexe wurde im Allgemeinen bisher wenig Beachtung geschenkt. In den Publicationen der letzten Jahre finden sich darüber widersprechende Angaben. Die einen fanden sie normal oder selbst gesteigert, einige herabgesetzt, kaum angedeutet oder fehlend (speciell die Patellarreflexe). Auch die Pupillarreflexe zeigten kein constantes Verhalten; gewöhnlich sind sie vorhanden, nur selten wurde Trägheit beobachtet.

Im Endstadium der Krankheit treten sehr gewöhnlich stürmische Erscheinungen von Seiten des Nervensystems in den Vordergrund. Dieselben äussern sich als Delirien, Hallucinationen, hochgradige Aufregungszustände, selbst maniakalischen Charakters; ferner epileptiforme Krämpfe, dann Collaps, Somnolenz und Schwinden des Bewusstseins bis zum vollständigen Koma. Unregelmässigkeit der Athmung, selbst Cheyne-Stokes'scher Athmungstypus wurde mehrmals verzeichnet. In vereinzelt Fällen wurden Coordinationsstörungen der Augenbewegungen, Nackenstarre, hochgradige Verengerung der Pupillen bis zu Stecknadelkopfgrösse oder Ungleichheit der Pupillen, ferner Krämpfe des Rumpfes und unwillkürlicher Harnabgang beobachtet, ohne dass bei der Section meningitische Veränderungen sich vorfanden. Uebrigens

kommen auch terminale Complicationen mit wirklicher Meningitis tuberculosa oder solitären Tuberkeln im Gehirn vor, die ähnliche Erscheinungen bedingen können.

Erscheinungen von Seiten des Blutgefässsystems.

Von Seiten des Gefässsystems kommen Störungen im centralen und im peripheren Antheile vor. Am Herzen finden wir nicht selten Symptome von progressiv zunehmender Schwäche. Der Herzstoss ist schwächer, die Herztöne leise, der Puls ist klein, schwach und meist etwas beschleunigt. Nur in seltenen Fällen wurde Verlangsamung des Pulses beobachtet. Selbst leichte körperliche Anstrengungen oder Aufregungen bringen eine hochgradige Erregung der Herzaction zu Wege, die mit subjectivem Gefühl von Herzklopfen und Unregelmässigkeit der Herzaction verbunden sein kann. Stenocardische Schmerzen in der Herzgegend, verbunden mit Herzklopfen und stärkerer Athemnoth wurden von Leva beobachtet. Nur selten hört man am Herzen und an den Gefässen anämische Geräusche. Complication mit Atherom, das selbst bei jugendlichen Individuen mehrfach beobachtet wurde, wird sich durch die bekannten Symptome am Herzen und an den Gefässen äussern. Ausgesprochene Pulsation der Bauchorta, die in auffallendem Widerspruche zu der Kleinheit der peripheren Pulse steht, wird häufig beobachtet. Bei zunehmender Herzschwäche nicht anämischer Individuen kommt auch mehr oder weniger ausgesprochene Cyanose vor.

Blut.

Die Blutuntersuchungen bei Morbus Addisonii haben bisher ganz widersprechende Resultate ergeben.

Addison selbst fasste die ganze Erkrankung als Folge einer specifischen Anämie auf und berichtete über Vermehrung der weissen Blutkörperchen in einem Falle. Auch Averbek sieht in der Addison'schen Krankheit eine besondere Form stets tödtlich verlaufender Anämie, welche weniger auf einer Veränderung der Formbestandtheile des Blutes, als auf einer Herabsetzung der gesammten Blutmenge und einer Veränderung der Blutmischung beruht. Buhl fand eine starke Verminderung der rothen Blutzellen ohne Vermehrung der weissen, ausserdem eine ungewöhnliche Armuth oder absoluten Mangel an Faserstoff. Im Gegensatze hiezu gibt Averbek an, in einem Falle eine leichte Gerinnbarkeit des Blutes und grosse Neigung der rothen zur Rollenbildung ohne Vermehrung der weissen Blutkörperchen gesehen zu haben. — Ebenso widersprechend sind die Angaben anderer Autoren, von denen einige normale Verhältnisse, andere Oligocythämie, zum Theil auch Mikrocythämie oder Poikilo-

cytose und Herabsetzung des Hämoglobingehaltes und schliesslich sowohl erhöhte als normale und herabgesetzte Leukocytenzahlen fanden.

Nach Nothnagel ist die Anämie kein primäres Symptom des Morbus Addisonii. Er konnte weder eine Vermehrung der weissen Blutzellen, noch eine Verminderung oder Spaltung der rothen Blutzellen, noch eine Abnahme des Hämoglobingehaltes oder der Geldrollenbildung, noch endlich das Vorhandensein freien Pigments im Blute nachweisen.

Auch die neueren Untersuchungen haben keine Constanz der Befunde ergeben. Durch wiederholte Zählungen wurde normale Grösse oder höchstens geringe Herabsetzung der Erythrocytenzahl und des Hämoglobingehaltes festgestellt; einigemale fand man auch Erhöhung der Erythrocytenzahl und des Farbstoffgehaltes, ein Befund, der sich durch gleichzeitiges Vorhandensein von profusen Diarrhöen als Eindickungserscheinung leicht erklärt. Auch das Verhalten der weissen Blutzellen zeigte bezüglich Quantität und Qualität keine wesentlichen Abweichungen von der Norm; Vermehrung der eosinophilen Zellen wurde nicht gefunden (Kolisch und Pichler).

Ueber das Verhalten des Hämoglobins hat Tschirkoff eingehendere Untersuchungen angestellt. Er fand den Farbstoffgehalt des Blutes selbst in späteren Stadien der Krankheit bei mässiger Herabsetzung der Erythrocytenzahl kaum verändert. Dagegen zeigte sich bemerkenswertherweise in schweren Fällen eine relative Vermehrung des reducirten Hämoglobins, und wahrscheinlich war zugleich auch Methämoglobin in beträchtlicher Menge vorhanden.

Mit Rücksicht auf alle diese neueren Befunde kann man sich mit vollem Rechte der Meinung Nothnagel's anschliessen, dass eine ausgesprochene Anämie nicht zum Bilde des Morbus Addisonii gehöre, dass vielmehr die von einzelnen Autoren erhobenen, von der Norm wesentlich abweichenden Blutbefunde weniger durch den Morbus Addisonii als solchen bedingt seien, als durch Complicationen mit Tuberculose oder Carcinose anderer Organe, oder aber durch einzelne Symptome, welche im Verlaufe der Krankheit eine besondere Dignität erreichen, wie z. B. Anorexie, hartnäckiges Erbrechen oder heftige Diarrhöen.

In allerletzter Zeit fand F. H. Müller bei einer an Morbus Addisonii erkrankten Patientin, die reichlich Milch zu sich nahm, nebst Poikilocytose der Erythrocyten in besonders reichlicher Zahl lebhaft bewegliche und glänzende kleinste Körnchen, die sich selbst nach tagelanger Einwirkung von Osmiumsäure nicht veränderten und in Essigsäure nicht lösten. Doch fand er die gleichen Elemente regelmässig auch in vollkommen normalem Blute, wenn auch nur in geringerer Zahl.

Im Anschlusse hieran theile ich die Blutbefunde von zwei Fällen Addison'scher Krankheit aus meiner eigenen Beobachtung mit.

Der erste betrifft ein junges Mädchen, das aus Mähren nach Wien kam, um meine Ambulanz aufzusuchen. Die Patientin bot nebst Pigmentirung der Haut, namentlich an den Fingern, auf der Stirne, im Nacken und an den unteren Extremitäten auch kleine Pigmentflecken an Zahnfleisch, Zunge und weichem Gaumen dar. Dabei zeigte sie eine blasse Farbe und anämische Venen- und Herzgeräusche. Sie war auch vorher wegen »Bleichsucht« ohne Erfolg mit Eisen behandelt worden. Ihre Hauptbeschwerden waren allgemeine Schwäche, psychische und körperliche Trägheit. Ich stellte die Diagnose Morbus Addisonii und verordnete innerlichen Gebrauch von Nebennierenextract, welches Patientin auch mit vorübergehendem Erfolge in ihrer Heimat nahm. Nach einigen Wochen erhielt ich von den Angehörigen die Nachricht, dass die Patientin angeblich einer intercurrenten Pleuritis erlegen sei. Eine Section wurde nicht gemacht.

Die am Tage der Aufnahme des obenerwähnten Befundes gemachte Untersuchung des nach Ehrlich gefärbten Blutpräparates ergab keine wesentlichen Veränderungen an den rothen Blutzellen, insbesondere keine Polychromatophilie im Sinne Ehrlich's und keine abnorme Plasmafärbung. Die Zahl der weissen Blutzellen anscheinend normal. Das relative Verhältniss der einzelnen Leukocytenformen stellte sich wie folgt:

Polynucleare neutrophile	46·8%
Eosinophile	4·0%
Uebergangsformen	4·6%
Mononucleare grosse	8·0%
Mononucleare kleine (Lymphocyten)	36·6%

Auffallend erschien in diesem Falle die wesentliche Vermehrung der mononuclearen Formen, insbesondere der Lymphocyten.

Der zweite Fall betrifft eine Frau mittleren Alters, welche mit der bereits von Nothnagel gestellten Diagnose Morbus Addisonii zu mir kam und ausser schwacher diffuser Pigmentirung im Gesichte und an den Händen einzelne spärliche Flecken an der Wangenschleimhaut und dem Zahnfleisch zeigte, sonst aber, abgesehen von leichter Blässe der Schleimhäute, keine allgemeinen Erscheinungen darbot. Der Blutdruck war etwas herabgesetzt, in der Arteria radialis 125 mm nach Basch. Das erstemal sah ich die Patientin im Frühjahr 1896. Der Blutbefund ergab:

Zahl der rothen Blutzellen	4.425.000	} 1:637
Zahl der weissen Blutzellen	6.950	
Hämoglobingehalt nach Fleischl	65%	
Färbeindex	0·73	

Im nativen Präparate: Blutplättchen und Fibrin in normaler Menge vorhanden, Geldrollenbildung gut. Trockenpräparat: Deutliche Grössenunterschiede der Erythrocyten, aber ohne Mikro- und Makrocyten. Keine

Poikilocyten, keine kernhaltigen rothen. Das Mengenverhältniss der einzelnen Leukocytenformen ist folgendes:

Polynucleare neutrophile	62·8%
Eosinophile	3·5%
Uebergangsformen	4·1%
Mononucleare grosse	6·9%
Mononucleare kleine (Lymphocyten)	22·7%

Hier fehlte also damals das Ueberwiegen der Lymphocyten. Die Patientin ging nach Franzensbad und stellte sich nach vierwöchentlichem Curgebrauche daselbst wieder vor. Das Aussehen der Patientin war etwas besser. Eine neuerliche Blutuntersuchung ergab:

Zahl der rothen	4,550.000
Zahl der weissen	5.600
Hämoglobingehalt nach Fleischl.	80%
Färbeindex	0·88

Nativpräparat. Gute Geldrollenbildung; Blutplättchen reichlich. Fibrinbildung sehr gering.

Trockenpräparat: Keine abnormen Grössen- oder Formdifferenzen der rothen Blutzellen, keine kernhaltigen rothen. Unter den Leukocyten sind:

Polynucleare neutrophile	57·14%
Eosinophile	4·65%
Uebergangsformen	3·70%
Mononucleare grosse	4·65%
Mononucleare kleine (Lymphocyten)	29·86%

Trotz der Besserung der Anämie und der deutlich nachweisbaren Zunahme des Hämoglobingehaltes finden wir auch in diesem Falle bei der zweiten Untersuchung eine wenn auch mässige Vermehrung der Lymphocyten, jedenfalls eine progressive Zunahme derselben gegenüber den polynuclearen Formen — einen Befund, wie er sonst bei Rückbildung von Anämien nicht vorkommt und bereits von Ehrlich gelegentlich der Mittheilung eines Falles von posthämorrhagischer perniciöser Anämie als Zeichen einer abnormen regenerativen Thätigkeit der dem Knochenmarke opponirten Lymphdrüsen-Milzgruppe in prognostisch ungünstigem Sinne gedeutet wird.

Wiewohl es nicht angeht, aus diesen vereinzelteten Blutbefunden irgend welche bindenden Schlüsse zu ziehen, so möchte ich es doch für rathsam halten, diesem Verhalten in einschlägigen Fällen eine Beachtung zu schenken und sich bei progressiver Zunahme der Lymphocytenwerthe trotz sonstigen relativen Wohlbefindens bei Stellung der Prognose eine gewisse Reserve aufzuerlegen.

Störungen im Bereiche der Abdominalorgane.

Ein ganzes Heer von Erscheinungen subjectiven und objectiven Charakters nimmt beim Morbus Addisonii vom Abdomen seinen Ausgang.

Schon bei der Inspection des Bauches können wir nach zweifacher Richtung hin Abnormitäten wahrnehmen: Das Abdomen kann nämlich einerseits meteoristisch aufgetrieben, andererseits eingesunken, ja sogar typisch kahnförmig eingezogen sein.

Bei der Palpation weist das Abdomen in einer grösseren Reihe von Fällen gar keine Abnormitäten auf. In einer anderen, ebenfalls nicht unbedeutenden Gruppe ist das Abdomen der Sitz sowohl spontaner als beim Betasten auftretender Schmerzen. Die spontanen Schmerzen zeigen eine verschiedene Localisation. Manchmal werden nur ganz vage und geringgradige Schmerzen »im ganzen Bauch« angegeben, ein andermal sind sie heftig und steigern sich namentlich bei Bewegungen. Dann ist gewöhnlich auch das Betasten des ganzen Bauches hochgradig schmerzhaft, so dass schon mehrfach auf Grund dieses Symptomes eine Fehldiagnose auf Peritonitis gemacht wurde. Erschwert wird die Deutung dieses Symptomes noch, wenn man, wie dies thatsächlich beobachtet wurde, bei der Palpation diffuse oder umschriebene unbestimmte Resistenzen findet, da auch Beobachtungen über Complicationen des Morbus Addisonii mit Tuberculose des Bauchfells vorliegen.

Häufiger jedoch als diese diffusen Schmerzen sind die bestimmter localisirten, und zwar haben wir mehrere Lieblingsstellen dieser Localisation zu berücksichtigen.

Am häufigsten sind die epigastralen Schmerzen, die sich sehr oft durch grosse Hartnäckigkeit und Heftigkeit auszeichnen, auf Druck nicht immer, aber recht oft sich verstärken, und manchmal nur bei vornüber-geneigter Körperhaltung nachlassen. Diese neuralgiformen Schmerzen erinnern manchmal in ihrem Charakter an die Bleikolik oder an die Crises gastriques der Tabiker. Sehr oft findet man von hier aus Irradiationen, einerseits in Form einer typischen Intercostalneuralgie, andererseits mehr unregelmässig in die Hypochondrien, gegen den Rücken oder in Schulter und Arm hinauf, so dass bei rechtsseitigem Sitze der Gedanke an eine Gallensteinkolik, bei linksseitigem der an ein Magengeschwür nahegelegt wird.

Ein zweiter Hauptsitz von Schmerzen ist die Lumbal- und Kreuzgegend. Die Schmerzen scheinen hier meistens aus der Tiefe zu kommen, sind jedoch in einzelnen Fällen von einer auffälligen Hauthyperästhesie begleitet, die A. Fraenkel in gleicher Weise wie die bei Neuralgien überhaupt vorkommenden als Irradiationsphänomen zu erklären geneigt ist.

Ebenso hält Fraenkel die bei Morbus Addisonii manchmal beobachteten Anfälle von Dyspnoe und subjectivem Gefühl von Athemnoth für Irradiationen von Seiten der abdominalen Neuralgien, analog den Anfällen von Brustbeklemmung und Dyspnoe bei Ulcus ventriculi, welche nach Traube als Aequivalent der neuralgischen Schmerzen durch Uebertragung des Reizes von den gastrischen auf die pulmonalen Vagusäste anzusehen sind.

Von den Organen des Peritonealraumes sind es vor Allem die Digestionsorgane, welche beim Morbus Addisonii häufig schwere Störungen darbieten, vermöge welcher sie vorübergehend das Krankheitsbild vollständig beherrschen können. Allerdings sind Fälle bekannt, wo alle oder doch die meisten übrigen Krankheitserscheinungen in hohem Grade entwickelt waren, der Verdauungsapparat jedoch völlig normal functionirte und die Ernährung in Folge dessen bis zur Endphase der Krankheit eine gute, und mit Rücksicht auf die anderen zum Theil schweren Symptome sogar eine auffallend gute war. Diese Fälle sind jedoch in der Minderzahl; in der grossen Mehrheit finden wir Verdauungsstörungen, und es wurde bereits früher hervorgehoben, dass diese neben der auffälligen Adynamie gerade zu den häufigsten Frühererscheinungen der Krankheit zählen. Sie beginnen gewöhnlich schleichend mit einer Herabsetzung des Appetits, für welche die Patienten zumeist kein veranlassendes Moment anzugeben wissen. Manchmal allerdings haben sich jene an eine diätetische Unvorsichtigkeit angeschlossen und sich dann hartnäckig gesteigert. Hiezu gesellt sich gleichzeitig oder doch sehr bald ein lästiges Gefühl von Völle und Druck im Magen, das sich nach der Nahrungseinnahme zumeist noch steigert. Die Zunge ist meistens mässig belegt, selten trocken, manchmal besteht Foetor ex ore. Die Kranken empfinden in Folge dieser Zustände häufig einen heftigen Widerwillen gegen das Essen, manchmal besonders gegen Fleischspeisen. Dazu kommt Aufstossen, mitunter Sodbrennen, in anderen Fällen typische und nicht selten sehr heftige Gastralgien, Ueblichkeiten, Brechneigung und Erbrechen: in einzelnen Fällen auch anfallsweise hartnäckiger Singultus.

Das Erbrechen ist dasjenige Symptom, welches in allen möglichen Variationen unter den Magenerscheinungen vorherrscht. In den ersten Stadien der Krankheit kann es unabhängig von der Nahrungsaufnahme sein und tritt dann häufig Morgens bei nüchternem Magen auf. In solchen Fällen werden geringe Mengen einer schleimigen, farblosen oder gallig gefärbten Flüssigkeit erbrochen, so dass die Aehnlichkeit des Bildes mit dem Vomitus matutinus potatorum unverkennbar ist (Guermonprez). Doch kann das Erbrechen auch von vorneherein sich an die Nahrungsaufnahme anschliessen, wie es in den späteren Stadien die Regel ist. Im Verlaufe der Erkrankung zeigt dieses Symptom grosse Inconstanz. Recht oft findet man wochen- und monatelange Intermissionen, dann

wieder grundlose oder an eine leichte Indigestion anschliessend heftige Steigerungen; im Allgemeinen jedoch nimmt das Symptom gegen das Ende der Erkrankung hin an Häufigkeit, Heftigkeit und Dauer zu, so dass die Kranken oftmals in Folge der dadurch gesetzten Ernährungsstörung bedeutend herunterkommen.

Wie gesagt, gibt es jedoch nicht nur Fälle, bei welchen die Magenstörungen überhaupt vollständig fehlen, sondern auch solche, wo z. B. die Adynamie bereits eine excessive Höhe erreicht hat und die Kranken an heftigen Cardialgien leiden, häufig erbrechen, dabei jedoch noch einen normalen und vollkommen befriedigenden Appetit zeigen. Seltenheiten sind jedenfalls die von Peacock, Kussmaul und Laureck beobachteten Fälle von Heiss hunger. Doch sind auch hier, wenigstens in dem letzterwähnten Falle, Episoden mit Darniederliegen des Appetites vorgekommen, und im Endstadium herrschte völlige Appetitlosigkeit. Ausserdem kommen häufig vollständige Remissionen aller Verdauungsstörungen vor, so dass sich die vielleicht schon heruntergekommenen Kranken wiederum gut ernähren und beträchtlich erholen können.

Im Gegensatze zu der Störung des Appetites zeigt der Durst bei Morbus Addisonii nicht selten eine auffällige Steigerung, auch wenn hiefür kein besonderes ätiologisches Moment, wie heftiges Erbrechen und Diarrhöen, vorliegt.

In den Endstadien der Krankheit nehmen die Magenerscheinungen fast ausnahmslos im höchsten Grade zu. Das Erbrechen spielt auch dann wiederum die Hauptrolle, indem es mit äusserster Hartnäckigkeit auftritt und in vielen Fällen überhaupt unstillbar wird, so dass die in Folge dessen auftretende Erschöpfung allein manchmal den tödtlichen Ausgang bedingt. Durch die Heftigkeit dieses Symptomes erklärt es sich, dass manchmal dem Erbrochenen Spuren von Blut beigemischt sind, oder doch post mortem Ekchymosen oder hämorrhagische Erosionen der Magenschleimhaut gefunden werden. Blutbrechen in grösserem Masse kommt jedoch bei reinem Morbus Addisonii nicht vor, ist vielmehr auf Complicationen (mit Ulcus ventriculi oder Carcinom) zurückzuführen.

Die physikalische Untersuchung des Magens wird in den meisten Fällen mit Ausnahme der aber auch weitaus nicht immer vorhandenen grösseren oder geringeren Druckempfindlichkeit und vielleicht eines gelegentlich nachweisbaren Plätscherns nichts Wesentliches ergeben. Gleich negativ fällt gewöhnlich auch die chemische Prüfung des Mageninhaltes oder des Erbrochenen aus. Nur in ganz vereinzelt Fällen wurde ein Fehlen der freien Salzsäure (und des Pepsins) nachgewiesen (Leichtenstern, Kahler, Minkel, Brauer).

Wie der Magen, so bietet auch der Darm bei Morbus Addisonii zwar sehr gewöhnlich, aber durchaus nicht immer Störungen dar. Ver-

änderungen des Stuhlganges sind die häufigsten Symptome, und zwar in beiderlei Richtung, so dass Obstipation und Diarrhöen fast gleich oft erwähnt werden. Lewin fand nach seiner grossen Statistik constant ein Ueberwiegen der Diarrhöen. Ein richtiges Bild von dem wirklichen Verhalten während des Krankheitsverlaufes gibt jedoch diese Statistik nicht. In den Anfangsstadien und auch im weiteren Verlaufe mit Ausnahme der Endphase habe ich, so weit mir die Literatur zugänglich war, bei uncomplicirtem Morbus Addisonii öfter Verstopfung gefunden, die in manchen Fällen sogar äusserst hartnäckig auftrat. Andere Fälle zeigen einen Wechsel beider Zustände und hervorzuheben ist, dass sich im Anschluss an medicamentöse Bekämpfung der Stuhlverstopfung durch Abführmittel einigemale unstillbare Diarrhöen einstellten. In der Endphase der Erkrankung allerdings überwiegen hochgradige, profuse, in vielen Fällen direct als unstillbar bezeichnete Diarrhöen so stark, dass ein Fortdauern der Obstipation bis zum letalen Ausgange zu den grossen Seltenheiten gehört. Kolikartige oder sonst beträchtlichere Schmerzhaftigkeit der Diarrhöen wird nur selten angegeben; noch seltener Tenesmus. Schleim wurde öfter, Blut nur selten und in geringen Spuren im Stuhl nachgewiesen.

Ein abweichendes Verhalten zeigen die Erscheinungen von Seiten des Magendarmcanals bei abnormem Verlaufe der Gesamtkrankheit oder bei intestinalen Complicationen derselben. Dass es in relativ seltenen Fällen ein acutes intestinales Anfangsstadium der Krankheit gibt, das nach 1—2 Wochen in den gewöhnlichen chronischen Krankheitsverlauf übergeht, wurde bereits hervorgehoben. Die Erscheinungen sind in diesen Fällen meist ziemlich stürmisch und bestehen in Ueblichkeiten, Appetitlosigkeit, Cardialgien, Erbrechen und gewöhnlich in Diarrhöen. Nicht vergessen dürfen ferner jene Ausnahmefälle werden, wo die Krankheit in toto unter dem Bilde einer acuten Gastroenteritis rapid mit Collaps und Wadenkrämpfen zum Tode führt und täuschend einer acuten Arsenvergiftung oder einer Cholera ähnlich sein kann.

Sehr häufig und einschneidend wird aber auch in chronischen Fällen das Bild der gastrointestinalen Störungen durch Complicationen beeinflusst und umgestaltet. Die erste Rolle spielt zweifellos die Tuberculose. Complicationen mit geschwüriger Tuberculose des Dünndarms gehören nämlich gleichwie die sonstigen Localisationen der Tuberculose zu den häufigen Vorkommnissen bei Morbus Addisonii. Weitaus seltener werden Dysenterie und Typhlitis als Complicationen notirt. Hayem und Lesage berichten über einen Fall von Morbus Addisonii mit einer durch den Pseudotuberkelbacillus hervorgerufenen Enteritis.

Von Seiten der übrigen Organe des Peritonealraumes liegen nur in seltenen Fällen Erscheinungen vor. Leberanschwellung und Ikterus sind

immer auf Complicationen zurückzuführen. Dagegen findet man mitunter auch ohne solche eine mässige Vergrösserung der Milz notirt.

Auch über die retroperitonealen Organe ist wenig zu sagen. Die uns am meisten interessirenden Nebennieren machen ausser den vielleicht in vielen Fällen auf ihre Erkrankung zurückzuführenden Lumbal- und Kreuzschmerzen nur selten locale Symptome, welche sich in dem Auftreten eines Tumors kundthun. Ueber die Differentialdiagnose solcher Tumoren soll noch später gesprochen werden.

Von Seiten der Geschlechtsorgane sind nur relativ selten und dann zumeist bei weiblichen Patienten Störungen vorhanden. Am häufigsten ist noch ein Ausbleiben der Menstruation; recht selten sind Erscheinungen von Dysmenorrhoe beobachtet worden. Bei männlichen Kranken wurde einigemale Impotenz constatirt. Complicationen im Bereiche der Genitalien sind etwas häufiger und zeigen tuberculösen oder carcinomatösen Charakter. Beim Weibe handelt es sich zumeist um Carcinom des Uterus und der Ovarien oder seltener um Tuberculose der Tuben oder des Endometriums; beim Manne gewöhnlich um Nebenhodentuberculose.

Ueber das Verhalten des Harns bei Morbus Addisonii liegen bisher nur unvollständige und wenig methodische Untersuchungen vor. Die Reaction des Harns war in den meisten Fällen sauer, das specifische Gewicht eher niedriger; die Harnmenge war gewöhnlich normal oder herabgesetzt. Doch liegen auch einige Beobachtungen von Polyurie vor, was insofern interessant ist, als Oliver und Schäfer Nebennierenextracte angeblich mit gutem Erfolge gegen Diabetes insipidus anwendeten. Von pathologischen Harnbestandtheilen wurde Albumin nur in geringen Mengen im terminalen Stadium beobachtet; stärkere Albuminurie trat nur als Folge von Complication mit Nierenaffectionen auf. In ganz vereinzelten Fällen fand man Taurocholsäure und Hippursäure in geringen Mengen. Marino Zucco und Dutto, sowie Albanese fanden Neurin im Harn, Ewald eine bisher unbekannt gewesene Aminbase, aus deren Elementaranalyse sich die Constitutionsformel: $C_5 H_7 NO_6$ ableiten liess. Urobilinurie wurde in einzelnen Fällen ebenfalls notirt; in der Mehrzahl der Fälle hatte der Urin einen niedrigen Farbstoffgehalt; in einem Falle fand Thudichum Uromelania. Bezüglich der Ausscheidung der normalen Harnbestandtheile ergaben die bisher vorliegenden Analysen keine wesentlichen Abweichungen. Die Ausscheidung des Harnstoffes wurde in vielen Fällen, die der Harnsäure nur in einzelnen als vermindert befunden. Leva berichtet über einen Fall mit verminderter Kreatininausscheidung. Relativ häufig wurde eine Vermehrung des Indicans angegeben, jedoch war dieser Befund keineswegs constant. Leva und Rosenstirn fanden

eine gleichmässige Abnahme aller Harnbestandtheile, letzterer jedoch mit Ausnahme der Schwefelsäure. Als auffallenden Befund führt Leva eine hochgradige Vermehrung der flüchtigen Fettsäuren (Essigsäure, Ameisensäure) sogar um das Zwanzigfache des Normalen an. Nothnagel und Jaksch fanden Acetonurie bei einem komatösen Addisoniker. In einem nicht sehr vorgeschrittenen Stadium der Erkrankung fanden Kolisch und Pichler bei genauer quantitativer Analyse mit Controle der Nahrungsaufnahme und des Kothes in Bezug auf Ausnützung der Nahrung und Eiweisszerfall vollkommen normales Verhalten.

In meinem vorhin erwähnten Falle II ergab die ebenfalls von Dr. Kolisch vorgenommene quantitative Analyse der 24stündigen Harnmenge folgendes Resultat: Harnmenge 1000, spezifisches Gewicht 1017, Harn stark getrübt von Uraten, dunkelgelb. Kein Nucleoalbumin, kein Eiweiss, kein Zucker, kein Aceton, Indican nicht vermehrt. Gesamtstickstoff 9.38 g, Ammoniak 0.3, Harnsäure 0.42, Harnsäure-Stickstoff 0.14, Xanthinbasen-Stickstoff 0.12, Gesamtphosphorsäure 1.7, davon an Alkalien gebunden 1.3, an Erden gebunden 0.4. Acidität: 100 cm³ Harn entsprechen 12 cm³ $\frac{1}{10}$ -Normallauge.

In einem anderen Falle von Morbus Addisonii, dessen Analyse mir Dr. Freund zur Verfügung stellte, fanden sich: Harnmenge 1100, spezifisches Gewicht 1023, Reaction sauer. Acidität: 2.1 g Salzsäure; Alkalinität 1.3 g Natronlauge. Harn fast klar, bernsteingelb; im Sedimente Schleim mit zahlreichen Spermatozoen. Krystalle von Harnsäure, Leukocyten. Gesamtstickstoff 11.3, Harnstoff-Stickstoff 9.5, Alloxurkörper-Stickstoff 0.35, und zwar: Harnsäure-Stickstoff 0.15 und Xanthinbasen-Stickstoff 0.20, Ammoniak-Stickstoff 0.12. Indoxyl und Skatoxyl sehr reichlich; Oxyssäuren etwas vermehrt. Aetherschwefelsäure 0.27, Gesamtschwefelsäure 2.5, Sulfatschwefelsäure 1.98, Gesamtphosphorsäure 2.40, davon an Alkalien gebunden 2.1, an Erden gebunden 0.3. Chloride 9.8. Albumen, Zucker, Aceton, Acetessigsäure, Urobilin fehlen. Albumosen vorhanden, Pepton in Spuren. Melaninreaction negativ; Reduktionsvermögen des Harns erhöht (Harnsäure-Lösungsvermögen 0.48). Glycuronsäuren deutlich nachweisbar.

Differentialdiagnose des Morbus Addisonii und der Nebennierenerkrankungen überhaupt.

Gerade so wie wir gewöhnlich die Diagnose Scharlach vornehmlich aus dem typischen Exanthem stellen, bei Scarlatina sine exanthemate aber trotz Mangels dieses charakteristischen Kennzeichens im Stande sind, die Diagnose dennoch aus anderen Symptomen sicherzustellen, so wird sich auch der Gedankengang bei der Differentialdiagnose des Morbus

Addisonii in ganz verschiedenen Bahnen bewegen müssen, je nachdem es sich um einen Fall mit ausgesprochener Pigmentirung handelt oder aber um einen Fall, dem dieses hervorstechendste diagnostische Merkmal abgeht.

Denn wie wir bereits erörtert haben, müssen wir an dem Grundsatz festhalten, dass es auch einen Addison ohne Melanodermie gibt; die Bronzehaut ist nach unserer Auffassung zwar ein Symptom von eminenter diagnostischer Bedeutung, gerade so wie das Scharlachexanthem für die Diagnose dieser Krankheit, kann jedoch nicht als ein integrierender Bestandtheil des Krankheitsbildes anerkannt werden.

In dem ersterwähnten Falle bildet selbstverständlich die Pigmentirung den Ausgangspunkt der differentialdiagnostischen Erwägungen; und diese werden sich auf eine ganze Reihe anderer Prozesse zu beziehen haben, welche mit ähnlichen Hautpigmentirungen einhergehen.

Zunächst ist zu erwägen, dass es verschiedene Grade physiologischer Pigmentirung gibt. Es ist ja bekannt, dass der Pigmentreichtum der Haut ausserordentlich different ist, je nach der Rasse und den klimatischen Verhältnissen. Eine dunkle Pigmentirung bei einem Nordländer wird viel mehr unsere Aufmerksamkeit in Anspruch nehmen als der gleiche Zustand bei einem Südländer oder einem Mulatten; was für den einen physiologisch ist, ist für den anderen vielleicht schon pathologisch. Und so können wir bei einem Nichtkaukasier oder einem Südländer leicht vor die Differentialdiagnose gestellt werden: Physiologische Pigmentirung oder Addison. Denn Nebennierenerkrankungen dürften bei allen Rassen vorkommen und Addison wurde thatsächlich auch bei einem Hindu, einem Mulatten, einem Armenier und einem Mädchen vom Libanon beobachtet (Lewin).

In solchen Fällen wird uns neben den Allgemeinerscheinungen der Addison'schen Krankheit die Pigmentirung der Nagelbetten oder der Mundschleimhaut vielleicht von Nutzen sein. Wir wissen nämlich, dass bei Negern und Mulatten das Nagelbett dieselbe Färbung zeigt wie die Haut, während bei Addison eine Pigmentirung der Nagelbetten zu den Ausnahmen gehört und, wenn vorhanden, meist weniger intensiv ist als die Färbung der umgebenden Haut. Pigmentirungen der Schleimhaut des Mundes würden sehr für Addison sprechen, jedoch nicht unbedingt, insbesondere nicht, wenn sie bloß auf die Lippen beschränkt wären; denn nach Nothnagel kommen derartige Fleckungen auf den Lippen auch bei ganz gesunden Menschen vor. Mehr Beweiskraft haben schon Pigmentirungen auf den inneren Schleimhäuten der Mundhöhle, wenn auch selbst hier von einzelnen Beobachtern, z. B. Eichhorst, physiologische Pigmentirungen beobachtet wurden. Ferner ist hiebei zu berücksichtigen, dass Nothnagel einen Fall von idiopathischer Herzhypertrophie beschrieb,

der neben einer mässigen Pigmentirung der Haut sehr ausgeprägte graubraune Flecken auf der Schleimbaut der Lippen, der Wangen und selbst auf der Zunge darbot, während alle übrigen Erscheinungen des Morbus Addisonii fehlten und bei der Section die Nebennieren vollkommen normal befunden wurden.

Auch das Alter des Individuums ist bei diagnostischer Verwerthung der Hautverfärbung zu berücksichtigen, denn wir finden manchmal bei Greisen eine über die ganze Körperoberfläche verbreitete diffuse Pigmentirung der Haut, welche jedoch im Allgemeinen keine besondere Intensität und namentlich nicht die typischen Lieblingslocalisationen der Addison'schen Pigmentirung aufweist und für jeden Fall die Schleimhäute unberührt lässt. Auch der Umstand ist von Wichtigkeit, dass der Morbus Addisonii im Greisenalter zu den grössten Seltenheiten gehört, ferner, dass diese Krankheit sich nebst anderen Symptomen durch eine auffallende Apathie und deprimirte Gemüthsstimmung auszeichnet, während wir bei Greisen häufiger einer hemmungslosen und launigen Geschwätzigkeit begegnen. Auch ist bei Greisen trotz senilen Marasmus niemals eine so hochgradige Asthenie vorhanden, wie sie gerade dem Morbus Addisonii zukommt.

Gehen wir nun zu den pathologischen Pigmentirungen über, so wären in erster Linie die bei Malaria vorkommenden zu erwähnen. In solchen Fällen sind zuvorderst die Anamnese, der charakteristische Blutbefund (Plasmodien und Pigment) und der physikalische Befund an den Baueingeweiden entscheidend; ferner der Umstand, dass die Pigmentirungen bei Malaria niemals in Form von umschriebenen Flecken, sondern mehr als diffuse aschgraue oder erdfahle Verfärbung auftreten. Auch fehlen hier wiederum die Pigmentirungen an den Schleimhäuten, was besonders in jenen Fällen zu berücksichtigen ist, in welchen ein Addison sich bei einem malarisch afficirten Individuum entwickelt, wie solche Fälle mehrfach in der Literatur verzeichnet sind.

Auch in der Endphase von Lungenphthise und Krebskachexie begegnen wir ähnlichen Pigmentirungen wie bei Malaria, ohne dass eine Localisation in den Nebennieren oder eine directe Schädigung des Bauchsympathicus vorhanden wäre. Diese Fälle können grosse Schwierigkeiten bieten, da die sonst für den Addison'schen Symptomencomplex charakteristischen Erscheinungen von Adynamie, Erbrechen, Diarrhöen etc. auch durch die Grundkrankheit als solche hervorgebracht werden können. Hier entscheidet nebst genauer Berücksichtigung der Reciprocität und der Reihenfolge der einzelnen Erscheinungen auch die Beschaffenheit der Pigmentirung, welche im Grossen und Ganzen einen ähnlichen Charakter zeigt wie die bei Malaria. Hierbei ist noch zu bemerken, dass ein mässiger »kachektischer Hydrops« der Haut bei diesen Affectionen nicht selten

ist, während die Addison'sche Kachexie sich, abgesehen von Complicationen, durch die ausserordentliche Seltenheit eines solchen Vorkommnisses auszeichnet. Bei gleichzeitiger Localisation der Tuberculose oder Carcinose in den Abdominaldrüsen mit Ausschluss der Nebennieren kann selbstverständlich die Differentialdiagnose auf unüberwindliche Schwierigkeiten stossen.

Eine weitere Krankheit, welche mit ausgebreiteten Pigmentirungen der Haut einhergehen kann, ist die Pellagra. Ich meine hier weniger die nach den specifischen torpiden und indolenten Pellagraerythemen zurückbleibenden circumscribten Pigmentationen an Hals, Hand- und Fussrücken sowie im Gesichte, als die diffusen, selten fleckigen Pigmentirungen der übrigen Haut, welche ich während meiner Studien über Pellagra nicht nur bei den dunkel gefärbten Italienern und Rumänen, sondern ebenfalls bei blonden Ungarn (Csangos) in Rumänien beobachtet habe. Aehnliche, oft sehr intensive Pigmentirungen, selbst bis zur Farbe eines Zigeuners oder Aethiopen, wurden bereits von älteren Pellagraforschern, wie Strambio, Felix, Russel, Landouzy und Billod beobachtet. Doch betrafen sie ausschliesslich Pellagröse romanischer Abstammung, wie Italiener, Spanier und Rumänen, welche bekanntlich von Natur aus einen bedeutenden Pigmentreichthum der Haut aufweisen. Ich möchte aber mit besonderem Nachdrucke das Vorkommen der pellagrösen Hautpigmentirung auch bei den blonden Ungarn hervorheben, weil diese Fälle einwurfsfrei beweisen, dass die Pigmentirung mit der Pellagranoxe in ursächlichem Zusammenhange steht, und zu dem Ausspruche, den ich seinerzeit that, vollauf berechtigen, dass es eine Form von Pellagra gibt, welche unter dem Bilde des Morbus Addisonii verläuft. Bei alledem ist jedoch eine Verwechslung von Morbus Addisonii und Pellagra durch Berücksichtigung sämtlicher Momente zu vermeiden.

Vor Allem sind die bereits erwähnten fast nur im Frühjahr und Herbst auftretenden Erytheme für Pellagra hoch charakteristisch, dabei sind die Schleimhäute auch in den mit Malaria nicht complicirten Fällen blass oder livide gefärbt und zeigen keine Pigmentirungen. Ueberhaupt tritt bei Pellagra häufig eine ziemlich intensive Anämie hervor, so dass man manchmal an perniciöse Anämie erinnert wird. Häufiger ist diese Anämie allerdings durch Complication mit Malaria und Lues bedingt. Dagegen gehört eine Combination mit Tuberculose zu den grössten Seltenheiten; denn unter etwa 500 von mir beobachteten Pellagrafällen fand ich nur einmal einen auf Tuberculose verdächtigen Spitzenbefund, und nach den Beobachtungen im Görzer Barmherzigenospitale wurde innerhalb mehrerer Jahre unter den dortigen pellagrösen Geisteskranken kein einziger Fall von Tuberculose notirt, während sonst fast sämtliche in denselben Räumen untergebrachten Geisteskranken an Tuberculose zu Grunde gingen.

Es scheint daraus eine gewisse Immunität der Pellagrösen gegen den Tuberkelbacillus hervorzugehen. Dies ist für uns aus dem Grunde diagnostisch von Wichtigkeit, weil wir die Beziehungen zwischen Morbus Addisonii und Tuberculose hinreichend kennen.

Der Gegensatz zwischen Pellagra und Addison drückt sich auch in dem verschiedenen Blutbilde aus. Bei allen Pellagrösen, deren Blut ich untersuchte, fand sich sowohl während als nach Ablauf der Erytheme ziemlich constant eine Vermehrung der eosinophilen Zellen, selbst dann, wenn das Blut keine Zeichen einer qualitativen Anämie aufwies.

Eine gleiche Vermehrung der genannten Zellen konnte ich auch in den schleimigen Stühlen durch Behandlung des Trockenpräparates mit Eosinglycerin und nachherige Färbung mit Lugol'scher Lösung feststellen, welche Methode auch das reichliche Vorkommen von Clostridien, die sich durch Jod dunkelviolettfärbten, nachwies. Das Fehlen einer Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blute der von uns und Kolisch untersuchten Fälle von Morbus Addisonii bildet einen nicht zu unterschätzenden Gegensatz zu dem erwähnten Befunde bei Pellagra.

Die gastrointestinalen Erscheinungen zeigen bei beiden Erkrankungen viele Analogien, doch tritt bei Pellagra häufiger Bulimie, bei Morbus Addisonii Appetitlosigkeit in den Vordergrund; ausserdem herrschen bei Pellagra im Initialstadium Diarrhöen vor, während bei Morbus Addisonii im Beginne der Erkrankung hartnäckige Koprostasen und erst in der Endphase Diarrhöen zum gewöhnlichen Bilde gehören. Endlich findet man bei Pellagra als ein wichtiges diagnostisches Merkmal in den meisten Fällen an der Zunge tiefe Einkerbungen zwischen den Papillen, welche manchmal regelmässig wie die Felder eines Schachbrettes oder der Krokodilhaut vertheilt sind, die von den Franzosen beschriebenen Gerçures, während bei Addison ein derartiges Verhalten nirgends erwähnt wird.

Auch die Störungen des Nervensystems bei Pellagra und Morbus Addisonii bieten viele Analogien. Unterscheidend wäre jedoch das häufigere und frühere Auftreten von functionellen Psychosen unter dem Bilde von Melancholie, Manie, Tobsucht oder Neigung zum Selbstmorde bei der Pellagra, während ausgesprochene psychische Störungen bei Morbus Addisonii nur seltener in der Endphase zur Beobachtung gelangen. Die Schlusscene des pellagrösen Irreseins bildet gewöhnlich paralytischer Blödsinn, was bei Addison niemals beobachtet wurde. Auch Symptome wie Steigerung der Sehnenreflexe, Facialisphänomen, Contracturen und Amyotrophien, welche bei Pellagra so häufig zur Beobachtung gelangen, gehören nicht zum Bilde des Morbus Addisonii. Schliesslich muss das endemische Auftreten der Pellagra, ihre Abhängigkeit von der Maisnahrung, sowie auch ihr regelmässig intermittirender Verlauf mit Nachschüben im Frühjahr und Herbste gegenüber dem von

diesen Verhältnissen unabhängigen und zumeist progressiven Morbus Addisonii differentialdiagnostisch in Betracht kommen.

Allgemeine Pigmentirung der Haut können wir weiters in manchen Fällen von Pseudoleukämie beobachten. Dieselbe kann verschiedene Ursachen haben. In erster Linie kann sie bedingt sein durch Druck vergrößerter retroperitonealer und mesenterialer Drüsen auf den Bauchsympathicus und seine Adnexa, wie solche Fälle von Marvin, Wright und F. Raymond beschrieben wurden; eventuell durch lymphomatöse Infiltration der Nebenniere selbst. Alle diese Fälle gehören eigentlich zum echten Morbus Addisonii und werden hier insbesondere aus dem Grunde erwähnt, um darauf aufmerksam zu machen, dass Pseudoleukämie und vielleicht auch Leukämie uns unter dem Bilde eines Morbus Addisonii entgegentreten können. Andererseits kann die Pigmentirung auch als Folge des Hautjuckens, beziehungsweise der chronischen Reizung der Haut durch das Kratzen entstehen. Bei diesen Formen wird die Melanodermie durchaus nicht den Typus der Addison'schen Pigmentirung zeigen und vorwiegend auf die gekratzten Stellen beschränkt bleiben, andererseits werden die übrigen Symptome der Pseudoleukämie oder Leukämie zur Erkenntniss der Grundkrankheit führen müssen. In ähnlicher Weise erklärt sich die Pigmentirung bei vielen anderen juckenden Hautaffectionen, wie Prurigo, Ekzemen u. dgl.

Hieran schliesst sich endlich die von Vogt als Vagantenkrankheit beschriebene Melanodermie, welche so oft bei verwehrlosten, mit Kleiderläusen behafteten und allen Unbilden des Wetters ausgesetzten Individuen angetroffen wird. Wenn solche Individuen gleichzeitig kachektisch sind, können sie einem Addison täuschend ähnlich sein und gerade solche Fälle haben Hebra seinerzeit veranlasst, die Addison'sche Krankheit als eigene Species überhaupt zu negiren. Hier entscheidet zum Theile die Wirkung der Bäder und der Hautpflege, weiters der Umstand, dass die Haut trocken und abschilfernd ist und zahlreiche Kratzeffecte aufweist, was bei Morbus Addisonii ungemein selten vorkommt; ferner die Localisation der Pigmentirung an den bedeckten Theilen, wo Kleider dem Körper unmittelbar anliegen, wogegen Hände und Füße in der Regel weniger pigmentirt sind; endlich das Freibleiben der Schleimhäute, obgleich auch da Ausnahmen vorkommen. Immerhin kann die Unterscheidung in manchen Fällen auf grosse Schwierigkeiten stossen, zumal auch Kranke mit Morbus Addisonii in Folge ihrer Indolenz und Apathie in verwehrlostem Zustande und mit Kleiderläusen behaftet zur Beobachtung gelangen können.

Diffuse Pigmentirung der Haut kann ferner in seltenen Fällen durch ein primäres Melanosarkom der Haut entstehen, wie ein von Primarius Bamberger im Rudolfsspitale zu Wien beobachteter Fall

beweist. Auf seine Abtheilung wurde eine Patientin gebracht, die im ersten Momente den Eindruck eines Morbus Addisonii machte. Ihre Haut war diffus braunschwarz, gleichzeitig bemerkte man in der linken Leistenbeuge eine derbe, auf der Unterlage fest sitzende Drüsengeschwulst und in der daraufliegenden Haut eine grosse Zahl stecknadelkopf- bis linsengrosser blauschwarzer Flecken, die für das Gefühl kaum erhaben schienen und miteinander durch dunkle Striche verbunden waren. In der Bauchhaut, am Rücken und in der Achselhöhle fand man kreuzergrosse bläuliche Geschwülste, welche im Zusammenhange mit den erwähnten Drüsenumoren schon intra vitam die Diagnose Melanosarkom gestatteten. In dem dunklen Urin gab Eisenchlorid eine schwarze Färbung.

Die Autopsie ergab Melanosarkom der Haut des Stammes und der Extremitäten mit Metastasen in den inneren Organen, bei Intactheit der Nebennieren. Bei der mikroskopischen Untersuchung fand man ausser zahlreichen mikroskopischen melanotischen Sarkomknötchen reichlich Wanderzellen, welche aus diesen melanotischen Tumoren Pigment aufgenommen hatten und dasselbe weiter transportirten. Auf diese Weise entstand die diffuse Dunkelfärbung der Haut.

Beobachtungen über Pigmentirung der Haut liegen auch bei Morbus Basedowii vor. Ich selbst habe diffuse Pigmentirungen bei dieser Erkrankung nicht gesehen, wohl aber Andeutungen davon in Form von partiellen Hautverfärbungen im Gesichte, die an Chloasma uterinum erinnerten. Dagegen berichtet Chvostek von einem sehr interessanten Falle schwerer Basedow'scher Erkrankung, bei dem nebst zerstreuten dunkelbraunen Pigmentflecken eine diffuse Bronzefärbung der Haut vorhanden war, die sich mit Rückbildung der Basedow'schen Symptome verlor, bei Recidive dieser wieder auftrat, um dann mit Eintritt der Genesung dauernd zu verschwinden. Die Nägel waren weiss, an der Mundschleimhaut fand man keine Pigmentflecken. Dieser geheilte Fall von Morbus Basedowii, complicirt mit Bronzehaut, illustriert die diagnostischen Schwierigkeiten, welche sich in Fällen ergeben, wo ein echter, durch die bei der Section gefundene Nebennierenerkrankung erwiesener Morbus Addisonii sich mit den Symptomen der Basedow'schen Erkrankung combinirte, wie solche Fälle in der Literatur verzeichnet sind (Fletcher, Greenhow).

Diffuse und fleckige Hautpigmentirungen, allerdings zumeist von geringer Intensität kommen auch bei Sklerodermie und Sklerodactylie häufig zur Beobachtung. Nur selten ist die Verfärbung so intensiv, dass man an einen Morbus Addisonii erinnert wird. Pigmentirungen der Schleimhaut fehlen gewöhnlich bei diesen Krankheiten, nur Nothnagel berichtet von einem Kranken, der an Sklerodermie litt, ohne einen Addison zu haben, und bei dem eine starke rauchgraue Verfärbung der Mundschleimhaut zu constatiren war. Die Diagnose ist gegeben durch die charakte-

ristischen Kennzeichen der genannten Grundkrankheiten. Einige Fälle von sehr intensiver und ausgebreiteter Pigmentirung bei Sklerodermie wurden von den betreffenden Beobachtern als Complicationen mit Morbus Addisonii hingestellt. Die Sectionen dieser Fälle ergaben keine Veränderungen in den Nebennieren und im Bauchsympathicus, welche die Berechtigung dieser Annahme erwiesen hätten.

Eine eigene Gruppe bilden die Erkrankungen des weiblichen Sexualapparates, welche ebenfalls gelegentlich zu Pigmentationen der Haut führen können. Ich meine hier nicht die hierbei so häufig vorkommenden Pigmentirungen im Gesichte, an den Warzenhöfen und der Linea alba, sondern insbesondere die diffusen Hautverfärbungen, welche bei der ersten Untersuchung als Morbus Addisonii imponiren können. Mir selbst ist eine Patientin in Erinnerung, bei welcher ich eine auffallende Pigmentirung der Extremitäten und des Rumpfes fand. Die Untersuchung ergab vor Allem hochgradigen Ascites. Die Gynäkologen fanden auf beiden Seiten in der Gegend der Adnexa des Uterus eine Resistenz, ohne sich jedoch mit Sicherheit aussprechen zu können, ob ein Ovarialtumor vorliege. Ein hervorragender Chirurg in Wien konnte sich wegen der Bronzehaut nicht zur Operation entschliessen, weil er eine Erkrankung der Nebennieren vermuthete. Ich fand im Blute keine Zeichen von Kachexie, keine Abnahme der Erythrocyten, nur eine Vermehrung der eosinophilen Zellen. Die Patientin entschloss sich endlich zur Operation und es wurde bei ihr von Professor Albert doppelseitige Ovariectomie wegen cystischer Degeneration vorgenommen. Das Interessante war nun, dass die Bronzefärbung nach der Operation ziemlich rasch zurückging. Es war also ein scheinbarer Addison durch Entfernung der Ovarien geheilt worden. Dieser, sowie ein zweiter von mir beobachteter Fall, in welchem nach Extirpation beider Ovarien ein typischer Morbus Basedowii auftrat, bildet ein interessantes Seitenstück zu obenerwähntem Falle von Chvostek.

Es mag vielleicht paradox erscheinen, von einer Differentialdiagnose zwischen Ikterus und Morbus Addisonii überhaupt zu sprechen. Bei den uns geläufigen Formen des Ikterus, mag er auch bei hochgradig kachektischen Individuen, wie bei Carcinomatösen und Tuberculösen auftreten, werden wir wohl auch kaum in Verlegenheit kommen. Schwierigkeiten können uns dagegen jene Fälle von Morbus Addisonii bereiten, bei welchen, sei es durch eine Affection der Drüsen ad portam hepatis (Carcinom, Tuberculose) oder durch Metastasen in der Leber, oder durch Complicationen mit Erkrankungen der Gallenwege Ikterus neben der Bronzehaut als begleitendes Symptom vorhanden ist. In solchen Fällen kann vielleicht nur eine peinliche Genauigkeit in der Isolirung der Addison'schen Symptome aus dem gesammten Krankheitsbild zur richtigen Diagnose führen.

Ferner sind diagnostische Fehlgriffe selbst in uncomplicirten Fällen von Icterus gravis sowohl bei acuten wie bei chronischen Formen wohl möglich und thatsächlich vorgekommen. Nach Cochran kann bei manchen böartigen Formen des gelben Fiebers die Haut schliesslich ein bronzefarbenes Colorit annehmen. Besonders interessant ist aber ein von Leva aus der Klinik Eichhorst mitgetheilter Fall. Es handelte sich um einen kräftigen Mann, der durch eine »eigenthümliche, hellbronzefarbene Beschaffenheit der Haut auffiel, die am stärksten im Gesichte, in beiden Axillen, auf den Handrücken, am Mons veneris, in den Kniekehlen, am Rücken, an den Genitalien und in der Analfalte ausgesprochen war. An der Lippenschleimhaut zeigten sich mehrere braune Pigmentflecken, eine Reihe erbsengrosser brauner Klexe fand sich ferner an der Wangenschleimhaut. Die Conjunctivae waren ganz undeutlich gelb verfärbt, nicht gefleckt«. Patient ging im Koma zu Grunde und die klinische Diagnose lautete: Morbus Addisonii comatosus. Die Section jedoch ergab eine hochgradige atrophische Lebercirrhose bei völliger Intactheit der Nebennieren. (Ob es sich hiebei, wie Leva meint, um einen einfachen Melanoikterus gehandelt hat, muss in Anbetracht der vorliegenden cirrhotischen Degeneration der Leber dahingestellt bleiben.)

Von anderen Erkrankungen, in deren Verlauf das Auftreten von Melanodermie beobachtet wurde, wäre zunächst noch der Diabetes mellitus zu erwähnen. Von französischen Klinikern, vor Allem Trousseau, Hanot und Chauffard, Letulle, Brault und Galliard und in neuester Zeit von Marie werden Fälle von sogenanntem Diabète bronzé beschrieben, welcher Krankheitstypus sich nebst den üblichen diabetischen Symptomen (Trockenheit der Mundhöhle, Polydipsie, Polyphagie, Polyurie und Glycosurie) durch raschen Verlauf, Häufigkeit der Diarrhöen, Meteorismus, und endlich durch eine diffuse Pigmentirung der Haut kennzeichnet. Diese Verfärbung ist über den ganzen Körper ausgebreitet, zeigt ihre grösste Intensität im Gesichte, an den Extremitäten und Genitalien, und unterscheidet sich von der Addison'schen Melanodermie nur durch das constante Fehlen von umschriebenen Pigmentflecken und durch die Intactheit der Schleimhäute. In besonders ausgeprägten Fällen zeigt sie metallischen Glanz und auch einen eigenthümlich grauschwarzen Farbenton, wie er an der Bruchfläche von Gusseisen zu sehen ist. Bei diesen Kranken findet man gleichzeitig eine Vergrösserung und Verhärtung der Leber. Bemerkenswerth ist, dass einige Tage vor dem Tode die Zuckerausscheidung fast vollkommen verschwinden kann, und dass überhaupt während des ganzen Verlaufes die markanten diabetischen Symptome, wie Polydipsie, Polyphagie, Polyurie und Glycosurie nicht so sehr in den Vordergrund treten, wie bei den gewöhnlichen Formen des Diabetes mellitus. Die Sectionen ergeben als anatomisches Substrat der Erkrankung

eine hypertrophische Pigmenteirrhose der Leber (Cirrhose hypertrophique pigmentaire) mit Sklerose des Pankreas und Pigmentanhäufung in den verschiedensten Organen, insbesondere im Herzen und in den Lymphdrüsen — Befunde, die lebhaft an die von Recklinghausen beschriebene Hämochromatose erinnern. Das in den Organen gefundene Pigment ist eisenhaltig und muss demnach als directes Derivat des Blutfarbstoffes angesehen werden. Die in Rede stehende Krankheit wird von einigen Autoren als eine Complication des Diabetes mellitus mit der hypertrophischen Pigmenteirrhose aufgefasst, während Marie sie als eine eigene Krankheits-species betrachtet und dem Diabetes pancreaticus an die Seite stellt. Durch die beschriebenen Merkmale wird die Krankheit von einem echten Addison leicht zu unterscheiden sein; Schwierigkeiten könnten sich nur im Endstadium ergeben, wo der Zucker aus dem Urin verschwindet.

Aber auch noch bei einer anderen Krankheitsgruppe können am Krankenbette Melanodermie und Glycosurie combinirt auftreten: nämlich in solchen Fällen, wo die Glycosurie durch eine Pankreas-erkrankung bedingt ist und gleichzeitig durch letztere die grossen abdominellen sympathischen Nervenapparate in Mitleidenschaft gezogen werden. Es gibt jedoch auch Fälle von Pankreasaffectionen mit Melanodermie, aber ohne Glycosurie. In einem solchen Falle von Aran, welcher eine 25jährige Frau betraf, deren Haut mulattenartig gefärbt war und welche unter Erbrechen und epigastrischen Schmerzen an fortschreitendem Marasmus zu Grunde ging, fand man bei der Section käsige Entartung des Pankreas mit Bildung von Erweichungshöhlen, und ausserdem Schwellung und Verkalkung der Glandulae coeliacae und splenicopancreaticae. Die Diagnose solcher Zustände ist nur möglich bei Nachweis einer primären Pankreas-erkrankung, sei es durch Anamnese (Pankreaskoliken) oder durch den Nachweis eines Pankreastumors, oder durch das Auftreten von Maltose im Urin und unter Umständen durch die Verminderung der Indigoausscheidung, oder endlich durch den Nachweis der durch Behinderung der Pankreassecretion bedingten Veränderungen der Stühle, wie Steatorrhoe und Azotorrhoe.

Eine eigene Gruppe von Melanodermien wird durch die zufällige oder medicamentöse Einführung von anorganischen Giftstoffen bedingt. In erster Linie zählen wir hieher die Arsenmelanose, eine Erkrankungsform, die erst in neuerer Zeit genauer bekannt wurde. Sie wird zumeist bei medicamentösem Gebrauche von Arsen, und zwar schon nach relativ kurzer Zeit beobachtet, und geht nach Aussetzen des Medicamentes zumeist vollständig oder fast vollständig zurück; es liegen jedoch auch Beobachtungen von bleibender Verfärbung der Haut vor. Die Arsenmelanose unterscheidet sich in Ausbreitung und Localisation in der Haut gar nicht von der Addison'schen Melanodermie, doch bleiben die Schleimhäute frei. In

manchen Fällen ist die Melanose die einzige durch das Gift hervorgerufene Störung, in anderen combinirt sie sich mit sonstigen Symptomen der chronischen Arsenvergiftung, also z. B. mit Störungen seitens der Verdauungs- und Respirationsorgane und des centralen und peripheren Nervensystems.

Die Diagnose der Arsenmelanose kann manchmal sehr leicht, unter Umständen aber auch ausserordentlich schwierig sein, insbesondere dann, wenn die Arsenaufnahme ohne Wissen der davon Betroffenen erfolgte, z. B. durch arsenhaltige Tapeten oder Einrichtungsgegenstände. In solchen Fällen kann nur die genaue Berücksichtigung sämmtlicher das Bild der Arsenvergiftung charakterisirenden Symptome, sowie der Nachweis des Giftes im Harn oder Koth die Diagnose entscheiden. Aber auch bei bewusstem, medicamentösen Gebrauche von Arsen kann man in diagnostische Verlegenheit kommen, wenn sich z. B. bei einem Tuberculösen, dem man Arsen verordnet hat, eine Hautpigmentirung entwickelt. Hier liegt die Möglichkeit einer Fehldiagnose auf Morbus Addisonii ausserordentlich nahe.

Ein anderes Mittel, welches dem Organismus zugeführt ebenfalls zu dunkler Hautverfärbung Veranlassung gibt, ist das Silber. Die Verfärbung ist bedingt durch Ablagerung von reducirtem Silber in der Cutis und der Tunica propria der Schweissdrüsen. Sie tritt am stärksten an den belichteten Stellen auf; das Silber findet sich dabei in Form von feinsten, gleichgrossen Granulis extracellulär deponirt, im Gegensatz zu Morbus Addisonii, wo das Pigment innerhalb der Zellen liegt.

Im Jänner 1892 habe ich im Rudolfsspitale in einem diagnostischen Curse einen Patienten vorgestellt, der diesbezüglich einen interessanten Befund darbot. Der Patient war im Gesichte pigmentirt, aber auch die Conjunctiva bulbi war grau, desgleichen die Nagelbetten und einzelne Narben; der Penis hingegen war nicht pigmentirt. Da wir erfuhren, dass bei dem Kranken wegen einer Affection des Magens *Argentum nitricum* angewendet wurde, weil man an *Crises gastriques* dachte, so schwankte die Diagnose zwischen *Argyrie* und Morbus Addisonii. Man hält sich in solchen Fällen in der Regel an die Thatsache, dass die Haut bei *Argyrie* im Beginne ein blassgraues Aussehen darbietet, als ob man mit einem Bleistifte darüber gefahren wäre, und dass die Verfärbung sich gleichmässig über die ganze Körperoberfläche erstreckt. Bei fortdauernder Silberaufnahme wird die Farbe mit der Zeit dunkelblau, so dass Verwechslungen mit Cyanose möglich sind. Gerhardt macht in seinem Lehrbuche der Auscultation und Percussion auf solche Fälle aufmerksam und führt als Unterschied den Umstand an, dass bei Cyanose die Verfärbung der Lippen durch Compression verschwindet, bei *Argyrie* jedoch bestehen bleibt. Ausserdem ist wohl darauf zu achten,

dass bei Silberarbeitern neben den Pigmentirungen der Haut auch solche der sichtbaren Schleimhäute, namentlich des Mundes vorkommen können, ferner darauf, dass kleine blaue Flecken an verschiedenen Stellen des Körpers besonders an den Händen und Vorderarmen auch bei sonst unveränderter Hautfarbe sich finden können, so dass die Hautverfärbung nach jeder Richtung mit der Addison'schen übereinstimmen kann. In solchen Fällen bleiben uns zwei Hilfsmittel für die Diagnose; einmal Excision und mikroskopische Untersuchung eines verfärbten Hautstückes, und anderseits die Untersuchung des Harns auf Silber, welche letztere jedoch auch bei sicherer Argyrie negativ ausfallen kann. Bei dem oben erwähnten Patienten wurde die Diagnose thatsächlich erst durch die Untersuchung des Harns sicher gestellt, indem es gelang, in demselben Silber nachzuweisen.

Wir haben nun diagnostische Regeln für alle möglichen Formen von Melanodermie angeführt und in der Mehrzahl der Fälle wird es gelingen, das Richtige zu treffen. Dass dem aber trotz aller Regeln nicht immer so ist, beweist ein Fall, den ich im April dieses Jahres in der Klinik vorstellte.

Es handelte sich um einen 30jährigen Patienten, welcher diffus-fleckige Pigmentirung der Haut und auch Pigmentflecken auf der Mundschleimhaut bei ungefärbten Conjunctiven und Nagelbetten darbot, so dass das volle Bild der Addison'schen Melanodermie gegeben war. Patient war ein Italiener, aber kein Polentaesser und gab an, schon seit Geburt so braun gewesen zu sein, dass man ihn für einen Zigeuner hielt. Dann hatte er vor Jahren intermittirende Fieberanfälle gehabt, welche auf Chinin zurückgingen. Die objective Untersuchung ergab Milztumor, Vergrößerung der Leber und einer Drüse in der linken Axilla. Auch auf der Klinik zeigte Patient intermittirendes Fieber; im Blute keine Malariaplasmodien, aber Leukocytose. Ferner war Patient Goldarbeiter und hatte als solcher mit Silber zu thun gehabt: im Urin war jedoch Silber nicht nachweisbar. Endlich bekam Patient neben Chinin, das jetzt auf seine Fieberanfälle keinen Einfluss hatte, auch durch längere Zeit Arsen. Adynamie und gastrointestinale Symptome fehlten, und trotzdem wurde der Fall für einen Addison gehalten wegen des charakteristischen Farbtones und der typischen Localisation der Pigmentirungen. Ich hatte bei meiner Diagnose also nicht weniger als sechs verschiedene Arten von Melanodermie zu differenziren, nämlich: Angeborene Pigmentirung, Malariakachexie, Pseudo-leukämie, Argyrie, Arsenmelanose und Addison. Das Bild passte mir eigentlich zu keinem dieser Zustände, schliesslich hielt ich es aber doch für das Wahrscheinlichste, dass es sich um eine protrahirte Pseudo-leukämie, vielleicht mit Localisation in abdominalen Drüsen handle. Ob

ich recht hatte, weiss ich bis heute nicht, denn der Patient verliess in gebessertem Zustande unsere Klinik und ich sah ihn seither nicht mehr.

Fällt so schon die Diagnose Morbus Addisonii bei vorhandener Melanodermie unter Umständen schwer, so bildet sie bei Mangel derselben gar nicht selten ein unlösbares Problem. Hier sind Verwechslungen nach allen Richtungen hin möglich. Man kann einen solchen larvirten Addison vielleicht vermuthen, wenn die beiden anderen Cardinalsymptome, nämlich Adynamie und gastrointestinale Störungen mit Schmerzen in Epigastrium und Kreuz in charakteristischer Weise ausgeprägt sind, ohne dass irgend eine greifbare Ursache zur Erklärung dieser Erscheinungen gefunden werden könnte. Allgemein gefasste Regeln für die Diagnostik derartiger Fälle zu geben ist unmöglich, und wollte man die specielle Differentialdiagnose gegenüber allen in Betracht kommenden pathologischen Zuständen besprechen, so müsste man fast die ganze interne Diagnostik hier wiederholen. Denn solche Fälle können uns unter den aller- verschiedensten Masken entgegentreten, z. B. im Beginne und weiteren Verlaufe als Neurasthenie, Hysterie, Hyperemesis gravidarum, Aneurysma der Bauchorta, Ulcus oder Carcinom des Magens, umschriebene Peritonitis u. s. w., in der Endphase als Meningitis, Typhus, allgemeine acute Peritonitis, innere Incarceration, Urämie, acute Arsenvergiftung, ja selbst als Cholera. Die endlose Casuistik des Morbus Addisonii gibt zahlreiche Belege für das Vorkommen derartiger meist verkannter Fälle.

Diese Polymorphie der Krankheitsbilder ist grösstentheils begründet in der Polymorphie der Ursachen.

Jedenfalls ist es sonderbar, dass bei den classischen Fällen von Morbus Addisonii mit Melanodermie die Erwägung der anatomischen Grundlage erst in zweiter Linie steht, während man sich, sobald die Bronzehaut fehlt, an die Nebenniere klammert und sich erst dann traut, von Addison zu sprechen, wenn eine Erkrankung der Nebennieren sicher gestellt ist — mit anderen Worten, dass man sich erst dann berechtigt fühlt, ein bestimmtes Krankheitsbild als Addison ohne Bronzehaut hinzustellen, wenn entweder ein zufälliger Befund bei einer Operation oder die Section eine Nebennierenerkrankung aufdeckt. Man sieht also in diesen Fällen bereitwilligst in den Nebennieren die Grundbedingung für die Diagnose, während man in den classischen Fällen mit Melanodermie immer geneigt ist, dem Sympathicus die erste Rolle zuzuschreiben. Man bekundet damit unbewusst, wie innig Melanodermie und Sympathicus einerseits, die übrigen Addison'schen Symptome und die Nebennieren andererseits miteinander verknüpft sind und gibt unbewusst zu, dass doch in den Nebennieren der Kern der ganzen Addisonfrage liegt.

Ist das aber einmal zugegeben, so ist damit auch der Diagnostik die Aufgabe gestellt, auch *intra vitam* nach Anhaltspunkten für die Erkennung einer pathologischen Veränderung in den Nebennieren zu suchen, namentlich dann, wenn der Addison'sche Symptomencomplex nicht vorhanden ist. Das Bestehen dieser Aufgabe muss anerkannt werden: leider sind aber unsere Hilfsmittel, ihr nachzukommen, bisher die denkbar unvollständigsten. Denn es gibt nur wenige und unsichere Anhaltspunkte, welche unsere diagnostischen Gedanken in schwierigen Fällen auf die Nebennieren zu lenken im Stande sind.

In erster Linie wären locale Erscheinungen hervorzuheben: Heftige Lendenschmerzen, welche den Gang erschweren, manchmal bei gebückter Körperhaltung nachlassen, manchmal gegen das Epigastrium ausstrahlen. Ferner das Vorhandensein einer Geschwulst in der Leber- oder Milzgegend, welche etwa bis an die Darmbeinkämme herabreicht. Hier gilt es, sämtliche Kunstgriffe, welche für die Differentialdiagnose der Bauchtumoren überhaupt bestehen, in Anwendung zu bringen. Gelingt es auf diese Weise auszuschliessen, dass der Tumor etwa der Leber, der Milz, der Niere, dem Pankreas oder den retroperitonealen Drüsen angehört, so wird man seinen Zusammenhang mit den Nebennieren als wahrscheinlich annehmen dürfen. Sicherheit kann man sich in manchen Fällen durch eine Probepunction verschaffen, namentlich dann, wenn der Tumor cystisch ist oder doch aus weichem, lockerem Gewebe besteht. Auf diesem Wege kann die Anwesenheit eines Echinococcus durch den Nachweis von Scolexhaken in der Probepunctionsflüssigkeit sichergestellt werden. Oder es wird vielleicht gelingen, sich Gewebselemente des Tumors zu verschaffen und in diesen die sehr charakteristischen, grossen, platten, zahlreiche Fetttropfen und Glycogen enthaltenden Nebennierenzellen nachzuweisen. Ihre Anordnung in Doppelreihen um die sehr zahlreichen Gefässe kann sogar die Diagnose Peritheliom ermöglichen. Allerdings muss man in solchen Fällen berücksichtigen, dass auch versprengte Nebennierenkeime der Ausgangspunkt solcher Tumoren sein können.

Auch auf einem anderen Wege kann man unter Umständen zu der gleich exacten Diagnose gelangen, dann nämlich, wenn Gewebsstücke solcher Tumoren mit dem Urine entleert werden. Es setzt das natürlich voraus, dass entweder das Peritheliom von der Nebenniere auf die Niere übergegriffen hat, oder dass sich ein solcher Tumor primär aus einem versprengten Nebennierenkeime in der Niere entwickelt hat.

Die Möglichkeit einer solchen Diagnose wurde durch einen Fall erwiesen, welcher im heurigen Jahre auf unserer Klinik beobachtet und *intra vitam* von Professor Kolisko durch die mikroskopische Untersuchung eines nach vorausgegangener Hämaturie mit dem Harne entleerten Gerinnsels, das Bruchstücke des zerfallenden Neoplasmas enthielt.

als suprarenales Peritheliom diagnosticirt wurde. Die Autopsie bestätigte die Diagnose. Bei cystischen Tumoren wäre in Zukunft vielleicht noch ein Umstand zu berücksichtigen, der nämlich, dass der durch Probepunction gewonnene Cysteninhalte möglicherweise die physiologischen, blutdrucksteigernden Eigenschaften der Nebennierenextracte zeigen könnte, was sich durch ein Thierexperiment leicht nachweisen liesse.

Es ist nämlich sehr wahrscheinlich, dass geradeso wie Adenocarcinome der Leber selbst noch in ihren Metastasen im Stande sind, Galle zu secerniren, wie Adenocarcinome der Schilddrüse und deren Metastasen das Thyreojodin enthalten, dass geradeso auch jene Tumoren der Nebennieren, welche die typischen Drüsenzellen der Nebennieren in typischer Anordnung selbst in ihren Metastasen enthalten, die Fähigkeit besitzen, die physiologisch wirksame Substanz der Nebenniere, vielleicht sogar in überreichem Massstabe zu liefern.

Zwei klinische Beobachtungen, welche in jüngster Zeit im Wiener Allgemeinen Krankenhause gemacht wurden, scheinen diese Annahme zu stützen.

In dem ersten Falle wurde ein 25jähriger Patient mit den Erscheinungen einer Gehirnhamorrhagie moribund auf eine medicinische Abtheilung gebracht. Mit Rücksicht auf den drahtartigen Puls wurde die Diagnose Morbus Brightii gestellt. Bei der Autopsie fand man multiple lochartige Hamorrhagien im Gehirn, welche den bei hochgradiger Blutdrucksteigerung in Folge von Schrumpfnieren vorkommenden vollkommen gleichen. Die eine Nebenniere war carcinomatös degenerirt; irgend eine Ursache für die Blutdrucksteigerung in einer Erkrankung der Nieren oder der Gefässe war nicht zu entdecken. Ganz ähnlich verhielt sich der zweite Fall, der ein älteres Individuum betraf. Jedenfalls geht aus diesen Beobachtungen hervor, dass Hirnhamorrhagien mit gespanntem Puls namentlich bei jugendlichen Individuen uns an die Möglichkeit einer bestehenden Nebennierenerkrankung gemahnen sollen — allerdings an eine Nebennierenerkrankung mit nicht herabgesetzter, sondern im Gegentheil mit pathologisch gesteigerter Secretion.

Ein anderer, nach dem mir vorliegenden Referate jedoch nicht ganz durchsichtiger und einwandfreier Fall, der für diese Frage von hoher Wichtigkeit ist, wurde von Fränkel beschrieben. Bei einem 18jährigen Mädchen waren Schwäche, Kopfschmerzen, Erbrechen, gespannter Puls, Hypertrophie des linken Ventrikels, Retinitis albuminurica mit viel Eiweiss, wenig Cylindern und Epithelien im Harn, keine Oedeme, häufiges Nasenbluten vorhanden. Plötzlicher Tod im Collaps. Die Section ergab: Gefässreiches Neoplasma der linken Nebenniere (wahrscheinlich Angiosarkom); beide Nieren, von normalem Aussehen, zeigen Blutungen im Nierenbecken. Blutungen in der Dünndarmschleimhaut, in der Media

und Adventitia der Arteria pulmonalis, ebenso im Endocard und den oberflächlichen Muskelschichten des linken Ventrikels.

Das klinische Bild entspricht demnach einer chronischen Nephritis (Schrumpfniere), während die Autopsie keine dementsprechenden Veränderungen der Nieren ergab. Wenn dieser Befund richtig ist, so wäre man gezwungen, die Frage zu erwägen, ob nicht das ganze Symptomenbild mitsammt der Retinitis »albuminurica« Folge der primären Nebennierenerkrankung war, und ob nicht die intra vitam constatirte Albuminurie als Ausdruck einer toxischen Reizung durch die circulirenden Producte der Nebennieren aufzufassen war. Bemerkenswerth ist in diesem Falle sowie in den vordem erwähnten zwei Fällen das Vorkommen multipler Hämorrhagien mit Rücksicht darauf, dass ähnliche Blutungen bei Thieren in verschiedenen Organen (Lungen, Gehirn, Pleura, Pericard etc.) nach Injectionen von Nebennierenextracten von manchen Autoren (Gluzinski) beobachtet wurden.

Hieran möchte ich eine Mittheilung anschliessen, welche ich Herrn Professor Kolisko verdanke. Derselbe beobachtete wiederholt bei jugendlichen Individuen mit Nebennierenaffectionen endarteriitische Gefässerkrankung, für welche sich keine anderweitige Ursache nachweisen liess. Es ist sehr leicht möglich, dass es sich nicht um blosse Coincidenz handelt, sondern dass zwischen Nebennierenerkrankungen und dieser Gefässerkrankung nähere Beziehungen bestehen. Jedenfalls mögen uns diese Erwägungen in Zukunft daran erinnern, auch an die Möglichkeit einer Nebennierenaffection zu denken, wenn wir am Krankenbette bei einem jugendlichen Individuum verdickte und geschlängelte Gefässe finden und als Ursache dieser Anomalie eine Nierenerkrankung, einen mit Blutdrucksteigerung einhergehenden Herzfehler, Lues oder Diabetes ausschliessen können.

Andere Anhaltspunkte, welche unsere Gedanken auf die Möglichkeit einer primären Nebennierenaffection hinlenken können, sind gegeben durch die Lieblingslocalisationen der entfernten Metastasen bösartiger Tumoren der Nebennieren. Vier Organe, Prostata und Mamma, Schilddrüse und Nebenniere zeichnen sich nämlich durch die Neigung ihrer bösartigen Neubildungen aus, abgesehen von regionären Infectionen, mit Vorliebe im Knochensystem zu metastasiren, und zwar in erster Linie in Wirbel, Röhrenknochen und Schädeldach. Wenn man nun Metastasen von der erwähnten Lieblingslocalisation findet und einen primären Tumor in Mamma, Prostata und Schilddrüse ausschliessen kann, so vergesse man demnach nicht auf die Nebennieren, und besonders dann, wenn die metastatischen Tumoren weich sind und pulsiren. Auch ausgesprochene Symptome eines Gehirntumors sollen uns an die bemerkenswerthe Thatsache erinnern, dass Neubildungen der Nebenniere mit auf-

fälliger Vorliebe in das Centralnervensystem (Gehirn) metastasiren (Kolisko).

Als ein letztes, aber sehr wichtiges Symptom, welches unsere Aufmerksamkeit auf eine Erkrankung der Nebennieren lenken kann, ist die Hypothermie zu erwähnen. Wir haben schon wiederholt hervorgehoben, dass sich Nebennierenaffectionen häufig durch eine Neigung zu abnorm niedrigen Temperaturen auszeichnen. Dies gilt nicht blos für Tumoren und uncomplicirte Tuberculose der Nebennieren, sondern sogar für acute eiterige Entzündungen dieser Organe. Ein classisches Beispiel ist der Fall von Chvostek, in welchem ein von Nephrolithiasis ausgehender perinephritischer Abscess auf die Nebennieren übergegriffen hatte und sich nach vorausgegangenem Fieber in der Endphase durch Temperaturen von 36·0, 34·0 bis 32·0° C. auszeichnete. Wenn man bei einer acuten Eiterung anstatt des erwarteten Fiebers subnormale Temperaturen findet, so ist das gewiss ein sehr auffallender Befund. Wenn wir also bei acuten Eiterungen in der Lumbalgegend, mögen sie nun dort primär entstanden sein oder aber vom Nierenbecken, den Nieren, der Milz oder Leber oder vom Psoas ausgehen, Hypothermie finden, so muss uns dieser Befund auf eine primäre oder secundäre Betheiligung der Nebennieren an dem Eiterungsprocesse aufmerksam machen.

Schliesslich möchte ich noch auf zwei Wege, welche der Diagnostik durch die physiologischen Untersuchungen der neuesten Zeit eröffnet wurden, hinweisen.

Die Thierexperimente von Brown-Séguard, Abelous und Langlois zeigten, dass das Blut der nebennierenberaubten Thiere giftig ist, indem es bei normalen Fröschen ähnliche Erscheinungen hervorruft wie Curare und bei entnebennierten Fröschen den Tod beschleunigt. Sollte das menschliche Blut bei Erkrankungen der Nebennieren, welche mit einem Ausfall der Function dieser Organe einhergehen, nicht ähnliche giftige Eigenschaften besitzen? Und sollte man nicht im normalen und entnebennierten Frosche, dem man dieses Blut injicirte, ein empfindliches diagnostisches Reagens finden können?

Nach Cybulski hat der Harn von Thieren, denen man Nebennierenextracte injicirte, blutdrucksteigernde Wirkung. — Wäre es nicht in gleicher Weise möglich, dass der Harn von Menschen, bei denen eine mit Hypersecretion verbundene Erkrankung der Nebennieren vorliegt, ähnliche blutdrucksteigernde Eigenschaft besitzt?

Wir haben im Vorstehenden nur spärliche Anhaltspunkte für die Diagnose von Nebennierenerkrankungen ohne Melanodermie bieten können; dieselben am Krankenbette richtig zu verwerthen und zu verknüpfen, muss dem individualisirenden Scharfsinne des Arztes überlassen werden.

Prognose.

Im Allgemeinen muss man an dem Satze festhalten, dass der Addison eine tödtliche Krankheit ist. Die spärlichen in der Literatur als »geheilt« verzeichneten Fälle sind entweder diagnostisch nicht einwandfrei, oder aber dadurch zu erklären, dass eine der bekannten langdauernden Remissionen als Heilung gedeutet und publicirt wurde. Allerdings lässt sich bei einer bestimmten anatomischen Grundlage der Erkrankung die Möglichkeit einer Heilung nicht von vorneherein ausschliessen. Dies könnte in erster Linie für die Syphilis geltend gemacht werden, ferner für jene einseitigen Destructionen der Nebennieren, welche einer operativen Behandlung zugänglich sind. Eine solche wäre z. B. bei einem Echinococcus oder aber bei localisirter einseitiger Nebennierentuberculose denkbar. Ein Fall der letzteren Art wurde auch thatsächlich jüngst von Oestreich publicirt. Es handelte sich allerdings um einen Addison ohne Melanodermie, dessen Erscheinungen jedoch nach der auf Grund einer falschen Diagnose vorgenommenen Operation (Entfernung der erkrankten Nebenniere) vollständig zurückgingen. Ob es sich übrigens in diesem Falle wirklich um eine dauernde Heilung handelt, ist noch abzuwarten; doch ist eine solche jedenfalls nicht ausgeschlossen.

Ob in einem bestimmten Falle die Möglichkeit einer Operation gegeben sein wird, das zu entscheiden dürfte allerdings eine gewöhnlich nicht zu lösende Aufgabe der Diagnostik bleiben. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um bilaterale Tuberculose der Nebennieren oder um gleichzeitige hochgradige Tuberculose in anderen Organen, oder um ein Uebergreifen des Processes auf die benachbarten Nervengeflechte, oder endlich um bösartige Neubildungen — und in allen diesen Fällen ergibt sich die Prognose von selbst.

Mit der Diagnose der anatomischen Grundlage des Morbus Addisonii ist auch die Basis für die Stellung der Prognose quoad durationem vitae gegeben. Diejenige Grundkrankheit, bei welcher das Leben am längsten dauern kann, ist die uncomplicirte Nebennierentuberculose; Carcinome zeigen wie in anderen Organen, so auch hier einen schnelleren Verlauf. Die Dauer des Processes beträgt in den meisten Fällen etwa 1 bis 3 Jahre. Fälle, die nach kurzer Dauer (innerhalb weniger Monate) rasch zum tödtlichen Ende führten, sind gleichwie solche, die 8 bis 10 oder 13 Jahre dauerten, zwar beobachtet worden, gehören jedoch zu den Seltenheiten. Aber auch bei solchen protrahirten und zu Remissionen neigenden Formen muss die Prognose bezüglich der Dauer reservirt lauten, da sich auch in solchen Fällen, wie bereits an anderer Stelle erörtert wurde, mitten in relativem Wohlbefinden plötzlich schwere Symptome einstellen können, denen der Kranke in kurzer Zeit erliegt.

Therapie.

Eine causale Therapie des Morbus Addisonii hat es bis in unsere Tage überhaupt nicht gegeben, doch hat uns die therapeutische Verwendung der Schilddrüsenextracte den Weg gezeigt, wie wir vielleicht in Zukunft die Ergebnisse der Physiologie und Chemie auch für die Therapie werden nutzbar machen können. Die ersten Versuche in dieser Richtung wurden auch bereits angestellt. Die interne Verabreichung von Nebennierensubstanz oder von Nebennierenextracten hat bisher allerdings bei Morbus Addisonii keine oder nur vorübergehende Erfolge aufzuweisen, und auch die Versuche mit subcutanen Injectionen von Nebennierenextracten, welche in zwei Fällen von französischen Forschern unternommen wurden, hatten bis auf Steigerung der Diurese ein negatives Resultat. Das darf uns jedoch von weiteren Versuchen nicht abschrecken, da wir wissen, dass die wirksame Substanz der Nebennieren sehr leicht zersetzbar ist und darum wahrscheinlich bei interner Verabreichung gar nicht und bei subcutaner vielleicht nur theilweise zur Wirkung kommt. Vielleicht würden intravenöse Injectionen in einschlägigen Fällen bessere Resultate erzielen.

Auch die Implantation einer Hundsnebenniere bei einem Addisoniker wurde bereits in therapeutischer Absicht von Augagneur versucht — mit dem Erfolge, dass der Patient, der allerdings auch an vorgeschrittener Phthise litt, drei Tage nachher starb.

Die Möglichkeit einer causalen Therapie in anderem Sinne wäre bei Syphilis gegeben; leider sind die Fälle, wo ein Addison durch diese Grundkrankheit hervorgerufen wird, gar zu selten. Endlich wäre es vielleicht möglich, dass in Fällen, wo tuberculöse oder lymphomatöse Drüsen durch Compression bestimmter Antheile des Bauchsympathicus Addison'sche Symptome erzeugen, ein Rückgang dieser Erscheinungen sich dadurch erzielen liesse, dass man die Rückbildung der Drüsengeschwülste durch intravenöse Arseninjectionen fördert.

Im Uebrigen muss die Therapie sich gegen einzelne Symptome richten. In verschiedenen Fällen wurden bei Gebrauch von Glycerin, Nitroglycerin, Amylnitrit, Strychnin, oder durch Anwendung des faradischen und namentlich des galvanischen Stromes vorübergehend sogar bedeutende Besserungen des Allgemeinzustandes erzielt. Sonst hat man sich wohl gewöhnlich auf die Verordnung einer kräftigenden Diät und die Verabreichung von »Tonicis« beschränkt.

Vorsicht ist bei der Behandlung der häufigen Koprostasen geboten, da wir wissen, dass nach Gebrauch von Drasticis hartnäckige und manchmal sogar unstillbare Diarrhöen entstehen können.

Pathogenese des Morbus Addisonii.

Die Schwierigkeit, in die Klinik des Morbus Addisonii ein System hineinzubringen, liegt vor Allem zum Theile in der mangelhaften Kenntniss der Function der uns hiebei am meisten interessirenden Organe, nämlich der Nebennieren, zum Theile in der Mannigfaltigkeit der anatomischen Erkrankung derselben, zum Theile weiters in der ungleichen quantitativen Ausbreitung der pathologischen Processe in denselben und endlich auch darin, dass die Erkrankungen der Nebennieren ex contiguo auch die benachbarten Organe, insbesondere die Nervenapparate krankhaft beeinflussen können. Die Verwirrung in der Pathologie der Addison'schen Krankheit ist aber vielleicht am meisten dadurch entstanden, dass es typische Fälle dieser Erkrankung gibt, in welchen bei der Section die Nebennieren gesund gefunden wurden.

Gleichwohl sind die Beziehungen des Addison zu den Nebennieren so constant, dass die relativ wenigen Ausnahmen nicht im Stande sind, den Causalnexus in Zweifel zu stellen. Dafür spricht sowohl die vierzigjährige Erfahrung als auch die umfassende Statistik von Lewin, welcher typische Fälle von Addison mit 88% Nebennierenerkrankungen notirt.

Wie wir bereits wissen, werden die Nebennieren nach Analogie der Schilddrüse bald mehr als drüsige Organe mit interner Secretion, bald mehr als nervöse Organe aufgefasst. Zur Erklärung der Addison'schen Symptome entstanden vielfache Hypothesen, unter welchen hauptsächlich zwei Theorien besondere Berücksichtigung verdienen, nämlich die Theorie, welche zur Erklärung des Addison'schen Symptomencomplexes die Veränderungen im Bauchsympathicus und seinen Ganglien heranzieht, und die humorale Theorie, welche die Addison'sche Erkrankung als eine Autointoxication auffasst, bedingt durch eine Functionsstörung der Nebennieren als eines Organes, dessen Aufgabe es ist, gewisse Stoffwechselproducte zu entgiften, respective zu neutralisiren.

Die erste Theorie war insufficient für jene Fälle von Addison, in welchen man bei der Section keine Veränderungen im Sympathicus und seinen Bahnen fand. Die Nebennierentheorie musste insoferne hinfällig werden, als man thatsächlich Fälle gefunden hat, bei welchen intra vitam der Addison'sche Symptomencomplex bestand und post mortem die Nebennieren intact gefunden wurden, dafür aber Veränderungen im Bauchsympathicus und dem Ganglion coeliacum nachweisbar waren, weiters insoferne, als man bei ausgesprochenen Veränderungen der Nebennieren selbst bei totaler Verkäsung der beiden Organe, und endlich auch in Fällen von vollkommenem Mangel derselben das Fehlen der Addison'schen Symptome beobachten konnte.

Von besonderer Bedeutung erscheint uns der Fall von Jürgens, bei welchem ein Aneurysma der Bauchaorta mit Compression und consecutiver Atrophie des Splanchnicus unter dem typischen klinischen Bilde des Addison verlief.

Andere Fälle, bei welchen im Leben Addison'sche Symptome beobachtet wurden und bei denen gemischte Erkrankungen theils der Nebennieren, theils des Sympathicus und Splanchnicus, ferner des Rückenmarkes gefunden wurden, sind zu wenig durchsichtig, als dass man aus ihnen positive Schlüsse ziehen könnte und Aehnliches gilt für die Fälle, bei denen angeblicher Mangel der Nebennieren ohne Addison beobachtet wurde.

Das Fehlen Addison'scher Symptome bei selbst totaler Desorganisation der Nebennieren wurde von den Anhängern der Sympathicustheorie in der Weise verwerthet, dass beim Auftreten des Addison Alles von dem Umstande abhängt, ob die Störung sich von den Nebennieren auf den Sympathicus fortpflanzt oder nicht. Auch darf man nicht vergessen, dass in diesen Fällen vielleicht accessorische Nebennieren oder andere Organe existirten, welche die Function der Nebennieren vicariirend übernahmen.

Bezüglich der zweiten Gruppe der Fälle, bei welcher man Symptome der Addison'schen Krankheit bei vollkommen normalen Nebennieren und unverändertem Sympathicus gefunden hat, wäre zu bemerken, dass nicht jede »Bronzekrankheit« zu der Diagnose Addison berechtigt, und dass selbst in solchen Fällen, welche unter den Erscheinungen der Kachexie und Bronzehaut zum Tode führten, vielfach Irrthümer in der Deutung der Krankheit vorliegen konnten.

So kam es, dass diese verschiedenen Erkrankungen, welche sich zufällig mit Adynamie und Bronzehaut complicirten, aus dem Bereiche des Morbus Addisonii gestrichen werden mussten und unter dem Namen Pseudoaddison zusammengefasst wurden.

Alle diese Momente brachten selbstverständlich eine grosse Verwirrung in die Addisonfrage. Man wusste zwar, dass der Addison etwas mit den Nebennieren zu thun habe, konnte sich aber die Fälle ohne Nebennierenerkrankung nicht erklären, und doch muss bei der anatomischen Polymorphie in der klinischen Gleichartigkeit der Addison'schen Symptome ein Schlüssel für die Erklärung gelegen sein.

Die älteren Physiologen, wie z. B. Brücke, betrachten die Nebennieren als einen Theil des sympathischen Nervensystems. Das erscheint Brücke deshalb wahrscheinlich, »weil im Verhältnisse zu der Kleinheit des Organes eine sehr grosse Menge von Nerven in dasselbe hineingeht und weil die eintretenden Nerven keine peripherischen Endgebilde finden, sondern solche Endgebilde, wie man sie in den Ganglien und wie man sie im Centralorgane findet, Ganglienkörper, welche wir nach

unseren anderweitigen Erfahrungen nicht als Nervenendigungen, sondern als Nervenursprünge betrachten müssen. Die Nebennieren zu den Drüsen zu zählen, haben wir keine Veranlassung, da wir keine absondernde Thätigkeit an ihnen kennen und auch nicht einmal eine wahre adenoide Formation wie in der Milz und in der Thymus in ihnen vorfinden«.

Die Untersuchungen der letzten Jahre über die physiologische Wirkung der Nebennierenextracte haben, wie wir bereits wissen, in den Nebennieren ein Organ entdeckt, welches nach Analogie der Schilddrüse eine Substanz bildet, der physiologische Wirkungen zukommen. Die Nebenniere ist demnach thatsächlich eine Drüse mit innerer Secretion. Es ist vielleicht merkwürdig, dass schon seinerzeit Funck und Grünhagen die Vermuthung ausgesprochen haben, dass die Nerven der Nebennieren Drüsennerven sind und dass sie mit Drüsenzellen in Verbindung stehen in ähnlicher Weise, wie die die Speichelzellen versorgenden Nervenfasern (Pflüger). Auch Kölliker hat in der 66. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte in Wien ausdrücklich betont, dass in der nervenreichen Marksubstanz die Nervenendigungen zu den einzelnen Zellen in ganz besondere Beziehungen treten, indem jede Zelle von einem Geflechte oder Korbe von Faserenden umgeben ist, und dass die Zellen des Markes keine Nervenzellen sind, sondern einfache Drüsenzellen. Auch spricht er sich weiter dahin aus, dass die Zellen der Marksubstanz unter dem Einflusse der Nerven besondere Substanzen bilden, welche ins Blut übergehen. Diese Function kann nach Kölliker vielleicht in geringerem Grade auch den Zellen der Rinde zugeschrieben werden.

Wiewohl die endgiltige Lösung der Addisonfrage den Physiologen und Experimentalpathologen vorbehalten bleiben muss, so kann ich doch nicht umhin, meine persönliche Auffassung von dem Wesen des Morbus Addisonii im Folgenden darzulegen.

Dieselbe schliesst sich unmittelbar an eine Idee an, welche ich in meiner 1887 veröffentlichten Arbeit über Pellagra ausgesprochen habe. Die Resultate meiner damaligen Beobachtungen fasste ich in folgenden Worten zusammen: »Pellagra ist eine chronische Systemerkrankung, bestehend in feineren Ernährungsstörungen im Bereiche des Sympathicus und der dazugehörigen centralen Nerven- und Gefässbahnen, hervorgerufen durch ein giftig wirkendes Princip, welches in seinen ungiftigen Vorstufen (respective Muttersubstanzen) im verdorbenen Maise enthalten ist. . . Diese werden bei Prädisposition des Darmes, also im Darne von Pellagracandidaten unter Abspaltung eines giftigen, vermuthlich flüchtigen Kernes zersetzt, und es tritt für diese Fälle eine intestinale Autointoxication ein.«

An einer anderen Stelle habe ich bei Aufzählung der Krankheitsformen, unter welchen die Pellagra verlaufen kann, auch den Morbus

Addisonii verzeichnet und im Anschlusse hieran den Gedanken ausgesprochen, dass es vielleicht mit der Zeit gelingen wird, diejenigen Krankheiten, welche mit Pellagra eine auffallende klinische Aehnlichkeit haben, auch bezüglich ihrer noch unklaren Aetiologie und ihres Wesens von einem gemeinschaftlichen Gesichtspunkte aus zu beurtheilen.

Mit Rücksicht auf die neuesten physiologischen Forschungen über die Functionen der Nebennieren einerseits und die Untersuchungen über die Veränderungen des Sympathicus beim Morbus Addisonii andererseits erlaube ich mir, die damals für die Pellagra geltend gemachte Auffassung nunmehr auch auf den Morbus Addisonii zu übertragen, und zwar auf Grund folgender Erwägungen.¹⁾

In seinem Vortrage über den Sympathicus betrachtet Kölliker das sympathische Nervensystem als eine reichgegliederte Kette vieler sich berührender und ineinandergreifender motorischer und vielleicht auch sensibler Einheiten, die in erster Linie von den cerebrospinalen Nerven ausgehen, und sieht in demselben einfach eine Abzweigung des cerebrospinalen Systems, da auch letzteres aus vielen psychischen und somatischen, centrifugal und centripetal wirkenden Einheiten oder Nervenbäumchen zusammengesetzt ist.

Wie wir durch Waldeyer wissen, besteht jede Nerveneinheit aus drei Theilen, der Nervenzelle, der Nervenfasern und dem Endbäumchen, und der physiologische Leitungsvorgang kann sowohl in der Richtung von der Zelle zum Faserbäumchen als auch umgekehrt verlaufen.

Betrachten wir nun die Nebennieren als ein Organ, welches mit Endbäumchen im Sinne Waldeyer's versehen (und solche wurden thatsächlich von Kölliker gefunden!), in das Neuronsystem des Sympathicus eingeschaltet ist, so könnte man sich vorstellen, dass der Splanchnicus mit seiner Ausstrahlung im Plexus solaris als secretorischer und trophischer Nerv der Nebennieren in ähnlicher Weise fungirt, wie der Sympathicus für die Glandula submaxillaris. Die Nebenniere könnte dann durch centripetale und centrifugale Bahnen mit dem Rückenmarksgrau und den Centren des Splanchnicus daselbst verbunden sein.

Diese Auffassung des Splanchnicus als eines trophischen Nerven findet eine Stütze in dem schon eingangs erwähnten, von Jürgens beobachteten Falle von Addison bei einem Aneurysma der Bauchorta, in welchem nebst Druckatrophie des Splanchnicus auch eine Atrophie der zugehörigen Nebenniere gefunden wurde.

¹⁾ Als die folgenden Erwägungen und die daraus sich ergebenden Schlussfolgerungen bereits im Manuscripte fertiggestellt waren, kam mir — leider verspätet — die Arbeit Ewald's in die Hände, in welcher eine der meinigen ähnliche Auffassung des Morbus Addisonii ausgesprochen wird, indem Ewald die Erkrankung eines Systems supponirt, dessen Centren in den Nebennieren und im Ganglion coeliacum liegen.

Den Beweis für die Bedeutung des Splanchnicus als eines secretorischen Nerven der Nebennieren zu erbringen, muss der experimentellen Pathologie überlassen werden. Aus den vorläufigen von Dr. Biedl in dieser Richtung vorgenommenen Experimenten geht hervor, dass bei Reizung des Splanchnicus die Nebenniere hyperämisch wird und aus der Nebennierenvene das Blut in vermehrter Menge ausfliesst, jedenfalls ein Zeichen, dass der Splanchnicus die Nebennieren in vasodilatirendem positivem Sinne beeinflusst. Ob nun die dabei entstehende Hyperämie mit einer vermehrten Secretion der wirksamen Nebennierensubstanz einhergeht, oder ob hier ähnliche Verhältnisse obwalten wie bei der Submaxillardrüse bei Reizung der Chorda tympani und des Sympathicus, welche Nerven sich einander bekanntlich antagonistisch gegenüberstellen, ob in der Nebenniere nicht etwa der Splanchnicus in ähnlicher Weise neben der Gefässerweiterung auch secretorisch wirkt wie die Chorda tympani auf die Speicheldrüse, und ob nicht auch andere Nerven, welche die Nebenniere versorgen, wie z. B. der Vagus, auf ihre Function einen bestimmenden Einfluss haben — das Alles sind Fragen, welche der Experimentalpathologe viel schneller und sicherer wird beantworten können als der Kliniker.

Bekanntlich liegen die tonischen Centra der Nervi splanchnici an der Grenze zwischen Hals- und Brustmark (Biedl); die centralen Ganglienzellen der Splanchnici sind zwischen dem achten Hals- und zweiten Brustnerven am dichtesten gehäuft; es erstrecken sich aber solche Zellen in allmähig abnehmender Zahl weiter cerebral- und sacralwärts, so dass das ganze Centrum in der Längsachse des Rückenmarkes vom sechsten Hals- bis zum fünften Brustnerven ausgedehnt ist. Die das Centrum bildenden Ganglienzellen occupiren motorische Regionen in der grauen Substanz des Rückenmarkes. Im Halsmarke befinden sich dieselben in den Seitenhörnern, im Brustmarke in den lateralen Abschnitten der Vorderhörner. Diese »sympathisch-motorischen« Zellen zeigen weder in der Grösse noch in ihrem Bau irgendwelche Unterschiede von den willkürlich motorischen Zellen der Vorderhörner (Biedl).

Wenn nun zwischen den trophischen Centren des Splanchnicus und seinem peripheren Ausbreitungsgebiete in den Baueingeweiden ähnliche Verhältnisse vorliegen wie zwischen dem Centrum eines motorischen Nerven und seiner peripheren Ausbreitung, so könnte man sich (in ähnlicher Weise, wie eine Poliomyelitis, Neuritis und Myositis in ihrem Resultate zu einer Lähmung des Endorganes, des Muskels führen), auch vorstellen, dass der Morbus Addisonii der Ausdruck einer solchen Systemerkrankung im Bereiche des Splanchnicus und der dazu gehörigen centralen und peripheren Nervenbahnen, sowie der Schalt-, respective Endapparate desselben ist.

Bei dieser Auffassung wäre die Localisation des degenerativen Processes gleichgiltig, ob im Rückenmarke als Centrum oder im Verlaufe des Splanchnicus, beziehungsweise in dem ihm als Schaltorgan zum Theile angehörigen Ganglion coeliacum, oder aber im Endapparate, den Nebennieren selbst.

Das Resultat ist in allen Fällen vollkommene oder unvollkommene Aufhebung der Function dieses Endorganes — und in ihr haben wir in jedem einzelnen Falle die Ursache des Morbus Addisonii zu suchen.

Für die Frage, worin die Function der Nebennieren zu suchen sei, haben uns die neuesten physiologischen Forschungen zwar keine volle Sicherheit, aber doch gewichtige Anhaltspunkte gegeben. Jedenfalls ist die Nebenniere eine Drüse mit interner Secretion und liefert eine physiologisch wirksame und lebenswichtige Substanz.

Die eine Gruppe von Physiologen sieht in der Lieferung dieser Substanz die einzige Function der Nebennieren, eine zweite Gruppe vindicirt der Nebenniere die Rolle eines entgiftenden Organes, welches toxische Producte des Muskel- und Nervenstoffwechsels unschädlich zu machen berufen ist.

Sollten nicht beide Theile recht haben?

Sollten die Nebennieren nicht beide Functionen in sich vereinigen können? Vom Standpunkte der Zweckmässigkeit halte ich das sogar für sehr wahrscheinlich und stelle mir vor, dass die Nebenniere die ihr zugeführten toxischen Producte des Stoffwechsels anderer Organe durch eine Reihe chemischer Prozesse (Oxydation, Reduction, Spaltung, Paarung) verarbeitet und aus denselben synthetisch ihr lebenswichtiges Secret darstellt.

Die Annahme einer solchen Doppelfunction liesse sich sehr wohl vereinbaren mit dem Vorhandensein zweier histologisch verschieden gestalteter »Substanzen« in der Nebenniere und steht für mich durchaus nicht ohne Analogie da. Denn unsere Auffassung von der Function der Schilddrüse bewegt sich in vollkommen gleichen Bahnen.

Wir nehmen an, dass in der Schilddrüse aus den ihr zugeführten giftigen Stoffwechselproducten (vielleicht Xanthinbasen, Lindemann) synthetisch Stoffe dargestellt werden, welche für die Ernährung und die Function des Gehirns unentbehrlich sind. In ähnlicher Weise dürfte sich auch die Function der Nebennieren gestalten, umso mehr, als es aus verschiedenen Gründen nahe liegt, diese beiden Organe überhaupt in Analogie miteinander zu setzen. Was die Schilddrüse für das Gehirn ist, das dürften die Nebennieren für das Sonnengeflecht, das Cerebrum abdominis, sein.

Sind nun die Nebennieren anatomisch oder functionell krank, so wird einerseits durch den Wegfall ihrer Secretion die Ernährung und

Function dieses Cerebrum abdominis geschädigt, anderseits werden sich die nicht verarbeiteten giftigen Stoffwechselproducte im Organismus anhäufen und zu einer Autointoxication führen. Unter dem Einflusse dieser beiden Momente wird also nicht nur das zunächst betroffene Gefässnervensystem des Sympathicus, sondern auch der Gesamtorganismus leiden.

Diese Schädigungen werden selbstverständlich desto leichter eintreten, je weniger widerstandsfähig der Sympathicus und die Gefässe sind, sei es in Folge mangelhafter Anlage und Entwicklung (Tuberculose) oder in Folge erworbener Vulnerabilität, und sie werden sich entweder nur durch functionelle Insufficienz oder bei längerer Einwirkung auch in anatomisch nachweisbaren Veränderungen äussern. Grobe Destructionen im Sympathicus werden naturgemäss nur dann entstehen, wenn der pathologische Process, der zur Vernichtung der Nebennierenfunction führt, entweder primär sich in der Leitungsbahn selbst localisirt oder aber secundär ex contiguo von der Nebenniere auf die benachbarten sympathischen Geflechte übergreift.

Lässt sich nun diese Theorie mit den thatsächlich beim Morbus Addisonii gemachten anatomischen Befunden vereinbaren?

Dass zunächst den Nebennieren für das Zustandekommen des Morbus Addisonii die grösste Bedeutung zukommt, dafür liefert einen unumstösslichen Beweis die Statistik, welche in 88% aller Fälle von Morbus Addisonii pathologische Veränderungen in diesen Organen nachweist. Dass dagegen die Veränderungen im Sympathicus viel zu untergeordnet und inconstant sind, um in allen Fällen für die Erklärung des Morbus Addisonii auszureichen, dafür möchte ich die Worte Brauer's anführen, welcher unter Berücksichtigung aller bisherigen histologischen Befunde am sympathischen Systeme zu folgenden Schlüssen gelangt:

»Es ist bis zur Stunde nicht erwiesen, dass in einer anatomisch nachweisbaren Affection des sympathischen Systems das charakteristische Substrat für den Morbus Addison zu suchen ist. Die Inconstanz der diesbezüglichen Befunde, die gerechten Zweifel, die in die pathologische Dignität einiger der beschriebenen Veränderungen zu setzen sind, die gleichartigen, auch sonst am Sympathicus nachgewiesenen Läsionen ohne gleichzeitigen Morbus Addison, endlich die einzelnen völlig negativen Befunde machen es sehr wahrscheinlich, dass Sympathicusaffection und Morbus Addison nicht in festgefügter Wechselbeziehung stehen, dass der letztere nicht aus ersterer heraus zu erklären ist. Eher ist es möglich, dass in Abhängigkeit von der uns noch unbekanntem Ursache des Morbus Addison, oder in Folge der starken Kachexie secundäre Störungen im sympathischen Systeme entstehen und so vielleicht einzelne Symptome der Krankheit hervorrufen oder beeinflussen.«

Nehmen wir nun also als thatsächliche Grundlage der Addison'schen Krankheit eine progressive Schädigung und schliessliche Aufhebung

der Nebennierenfunction an, so haben wir zwei Gruppen von Fragen zu beantworten:

1. Wie erklären wir uns die sämtlichen Symptome der Addisonischen Krankheit bei beiderseitiger Erkrankung der Nebennieren?
2. Wie erklären wir uns die in klinischer oder anatomischer Hinsicht von dem Typus abweichenden Fälle?

Ad 1. Das von Anfang an im klinischen Bilde des Morbus Addisonii hervorstechendste Symptom: Die Asthenie und Adynamie in ihren besonderen Aeusserungen von Seiten der verschiedensten Organe lässt sich ungezwungen durch die Schädigung der von uns angenommenen Doppelfunction der Nebennieren erklären. In Folge mangelhafter Lieferung des blutdrucksteigernden Nebennierensecretes sinkt der Tonus im gesammten Gefässsystem. Die Folge davon ist in erster Linie atonische Hyperämie der Baueingeweide und Anämie aller übrigen Organe mit Herabsetzung ihrer Functionsenergie. Dadurch ist auch die oft auffallende Kleinheit und Weichheit der peripheren Pulse (die mit der gleichzeitigen Beschleunigung als Ausdruck eines verminderten Tonus der Vaguswurzeln in Folge der Hirnanämie aufzufassen ist), und die damit manchmal auffallend contrastirende Pulsation der Bauchaorta erklärt. Gleichzeitig macht sich die Wirkung der in den Nebennieren nicht hinreichend entgifteten toxischen Stoffwechselproducte auf den Gesamtorganismus geltend und steigert die Wirkung der ersterwähnten Componente. Durch das Zusammenwirken beider Factoren erklären sich eine grosse Reihe der nervösen Erscheinungen (Schwindel, Ohrensausen, Ohnmachten, Kopfschmerzen etc.), sowie auch die stürmischen Erscheinungen des acuten Endstadiums bei plötzlich einsetzender vollständiger Sistirung der Nebennierenfunction.

Durch diese Allgemeenschädlichkeiten finden zum Theile auch die gastrointestinalen Erscheinungen ihre Erklärung; doch dürfte für diese in der Mehrzahl der Fälle der locale Einfluss des in den Nebennieren ablaufenden pathologischen Processes die Hauptrolle spielen, sei es auf dem Wege der Irradiation, sei es durch directes Uebergreifen auf die gastrointestinalen Sympathicusbahnen.

Die Erklärung des dritten Hauptsymptoms, der Melanodermie, erheischt eine eingehendere Erörterung und wir glauben, derselben auch einige allgemeine Bemerkungen über die Pigmentbildung vorausschicken zu müssen.

Die histologischen Untersuchungen scheinen den Beweis erbracht zu haben, dass der Vorgang der Pigmentbildung sowohl unter physiologischen Verhältnissen als auch bei einer grossen Reihe pathologischer Zustände derselbe ist.

Die Grundlage für diese Erkenntniss hat Karg durch seine Experimente und deren Ergebnisse geschaffen.

Er transplantirte nämlich Hautstückchen von Weissen auf Neger und verfolgte mikroskopisch an einzelnen in verschiedenen Zwischenräumen neuerlich ausgeschnittenen Theilen dieser transplantirten Stücke die immer weiter fortschreitende Pigmentbildung in ihnen. Er kam durch seine Untersuchungen zu dem Schlusse, dass das Pigment in der Cutis von eigenen Zellen gebildet werde, den sogenannten Chromatophoren, die sich besonders zahlreich in der unmittelbaren Umgebung der Papillargefässe vorfinden, vielfache Verästelungen zeigen und allmählig gegen die untersten Schichten der Epidermis, das Zellager des Rete Malpighii hinaufrücken, um schliesslich ihre mit Pigmentkörnchen vollgepfropften Fortsätze auch zwischen die einzelnen Retezellen zu senden. Aus diesen Fortsätzen wird nun das Pigment durch eine Art von Phagoeytose seitens der Retezellen in diese aufgenommen. — Ganz genau den gleichen Vorgang konnte Karg mikroskopisch bei der Addison'schen Pigmentirung der Haut nachweisen und er kommt daraus zu dem Schlusse, dass es nur einen Modus der Pigmentbildung gibt: »Aus der Lederhaut dringen pigmentirte Zellen in die Epidermis, verästeln sich hier weit und geben ihr Pigment an die Epithelzellen ab.«

Dieser Ansicht haben sich die meisten Forscher, die sich in neuester Zeit mit diesem Gegenstande beschäftigt haben, angeschlossen, und es besteht nur ein Widerstreit der Meinungen, der nämlich, ob die Chromatophoren Zellen bindegewebiger oder epithelialer Natur seien — eine Frage, die für den Kliniker von geringerer Bedeutung sein dürfte.

In ähnlicher Weise hat Karg's auch den Vorgang der Pigmentresorption durch die umgekehrte Versuchsanordnung — Transplantation von Negerhaut auf Weisse — klargestellt. Nach 6 Wochen fand er das Rete vollkommen pigmentfrei, dagegen in der Cutis zahlreiche Leukoeyten und Wanderzellen, alle reichlich mit Pigment beladen. Sternförmig verzweigte Zellen an der Grenze zwischen Cutis und Rete Malpighii, welche Fortsätze in das letztere sendeten, wurden auch hier gefunden, doch waren die Fortsätze nicht so deutlich differenzirt, weil ihnen eben bereits das Pigment fehlte. Aus den Ergebnissen anderer Beobachtungen scheint hervorzugehen, dass wenigstens ein Theil des Pigmentes weiterhin in den Lymphdrüsen, welche den betreffenden Hautbezirken zugehören, zu finden ist.

Als eine zweite für die Theorie der Melanodermie grundlegende Thatsache muss festgestellt werden, dass die Pigmentbildung bei niederen Thieren unter dem directen Einflusse des Nervensystems steht.

Vulpian zeigte, dass die Aenderungen der Hautfärbung bei Fröschen beherrscht werden von besonderen Nerven, welche die Bahnen der Gefässnerven verfolgen, aber von verschiedener functioneller Qualität sind.

Die Froschhaut enthält grosse verästelte Pigmentzellen, Chromoblasten genannt, welche sich zusammenziehen und strecken können und durch diese Gestaltveränderung eine gleichzeitige Erbleichung oder Schwärzung der Haut bedingen. Diejenigen Nerven, welche eine Contraction der Chromatophoren auslösen und dadurch ein Erbleichen der Haut bewirken, laufen in der Bahn der Vasoconstrictoren, diejenigen Nerven, welche eine Streckung, Vergrösserung der Chromatophoren und damit eine dunklere Färbung der Haut vermitteln, verlaufen in den Bahnen der Vasodilatatoren.

Aehnliche verästelte Pigmentzellen, Chromatophoren, wurden nun, wie bereits oben besprochen worden ist, ja auch in der normalen wie der pathologisch pigmentirten Haut des Menschen von Karg und vielen anderen Beobachtern nachgewiesen.

Ausserdem liegen aber auch sonst noch vielfache Argumente vor für die Annahme, dass auch beim Menschen sowohl Pigmentbildung als Pigmentmangel von nervösen Einflüssen abhängig seien. Hieher zählt als beweisende Thatsache das Auftreten von abnormen Pigmentirungen nicht nur bei organischen Affectionen des centralen und peripherischen Nervensystems, wie z. B. bei Tabes, Syringomyelie und Neuritis, sondern auch bei functionellen Neurosen und Neuralgien. Hieher gehören im Weiteren zweifellos auch jene Pigmentirungen, die sich während der Schwangerschaft und bei Erkrankungen der weiblichen Sexualorgane (z. B. Ovarialcysten) entwickeln.

In Anlehnung an die erwähnten Vorkommnisse bei Thieren dürfte man demgemäss mit Berechtigung folgern, dass auch beim Menschen die Pigmentbildung unter der Herrschaft der Gefässnerven, also des Sympathicus, und unter Vermittlung der Chromatophoren vor sich geht.

Weniger sicher zu beantworten ist die Frage, woher dieses in den Chromatophoren vorfindliche Pigment seinen Ursprung nimmt. Der Umstand, dass die Chromatophoren mit besonderer Vorliebe um die Blutgefässe, zumal um die Capillaren der Cutis gelagert sind, legte von vorneherein den Gedanken nahe, dass das in ihnen enthaltene Pigment aus dem Blute stamme, und zwar entweder direct aus dem Hämoglobin oder aus ungefärbten Eiweisskörpern des Blutplasmas. Das Fehlen der Eisenreaction in den Pigmentkörnern ist kein Gegenbeweis, da ein gleiches Fehlen dieser Reaction auch bei sicher aus dem Hämoglobin stammenden Pigmentarten (z. B. in Blutextravasaten) bereits mehrfach festgestellt wurde. Auch das von den Plasmodien gebildete Pigment ist ja eisenfrei, und doch ist es zweifellos ein Verdauungsproduct des Hämoglobins.

Was schliesslich die Abstammung des Pigmentes bei Morbus Addisonii im Speciellen anlangt, so müssen wir offen gestehen, dass uns darüber jede auf Thatsachen basirende Kenntniss fehlt, vor Allem

schon deshalb, weil wir die chemische Constitution dieses Pigmentes nicht kennen und doch bekannt ist, dass es mehrere Melanine von verschiedener Zusammensetzung gibt. — Dass das Pigment schliesslich auch aus dem Blute stammt, dürfte als sicher angenommen werden. Ob es aber aus dem Zerfalle rother Blutzellen oder aus irgend einer im Plasma enthaltenen ungefärbten Muttersubstanz stammt, entzieht sich völlig unserer Beurtheilung. Die Analogie mit den bei Thieren beobachteten und vorhin erwähnten Erscheinungen legt uns den Gedanken nahe, dass sich auch die Pigmentbildung beim Morbus Addisonii unter dem Einflusse des Sympathicus vollzieht.

Vergleichen wir noch die Hautpigmentirungen bei Morbus Addisonii mit denen bei der chronischen Arsenvergiftung, welche z. B. nach Gebrauch von Solutio arsenicalis Fowleri bei manchen Individuen auftreten, an der Hand der von Wyss durchgeführten mikroskopischen Untersuchungen der Haut bei letzterem Zustande. Wyss findet ein eisenfreies Pigment zunächst in den der Papillarschichte und den interpapillaren Hautbezirken aufsitzenden Retezellen etwa in ähnlichem Reichthum wie in der Reteschicht einer mittelstark pigmentirten Areola Mammae. Ein zweiter Ort mit reichlicher Pigmentablagerung ist die Papillarschichte der Haut, und zwar ist das Pigment gerade hier mit besonderer Vorliebe in der Umgebung der Gefässe angesammelt. Als letzte Ablagerungsstätte des Pigmentes endlich sind die perivascularären Lymphräume angegeben, und zwar ist es hier umso reichlicher zu finden, je papillenericher die betreffende Hautpartie ist und umso reichlicher, je älter und schwerer der Fall von Arsenmelanose ist.

Was die Abstammung des Pigmentes anlangt, so glaubt Wyss auf Grund der Stierling'schen Blutuntersuchungen bei innerlichem Gebrauche von Solut. Fowleri bei Kindern, welche Untersuchungen eine Reduction der Blutkörperchenzahl und des Hämoglobingehaltes bis zur Hälfte ergaben, annehmen zu dürfen, dass der bei der Arsenmelanose vorfindliche Farbstoff ein Abkömmling des zersetzten Blutfarbstoffes sei.

Eine Analogie mit den bei Morbus Addisonii erhobenen Befunden ist auffallend, und es würde die reichliche Ablagerung des Pigmentes in den Lymphbahnen der Papillen nicht gegen diese Aehnlichkeit sprechen, da Schmorl auch bei Morbus Addisonii Pigment in den peripheren Lymphdrüsen nachweisen konnte. Schmorl deutet diesen Befund als Verschleppung des körnigen Farbstoffes aus der Haut in die peripheren Lymphgefässe und erklärt auch die Pigmentirung der von der Haut abhängigen Lymphdrüsen, die er bei zwei Negern und zwei Mulatten beobachtet hat, als in gleicher Weise entstanden, d. h. als eine schon physiologisch vorkommende Rückresorption des Pigmentes aus der Haut in die zugehörigen Lymphgefässe.

Und vielleicht ist es kein Fehlgriff, wenn wir annehmen, dass auch die bei Arsenmelanose vorfindliche Ablagerung von Pigment in den cutanen Lymphräumen auf eine Rückresorption des Pigmentes zurückzuführen sei.

Demgemäss würde uns dann wenigstens in allen wesentlichen Punkten die Melanose der Haut bei Arsenvergiftung und bei Addison den gleichen histologischen Befund und die gleiche Erklärungsweise liefern. Diese auffällige Congruenz zwischen Arsen- und Addisonmelanose ist für uns deswegen von höherer Bedeutung, weil wir das Arsenik als ein Sympathicusgift kennen, welches die Endigungen des Splanchnicus lähmt. Würde man in künftigen Fällen von Arsenmelanose, die nach Einnahme von verhältnissmässig recht kleinen Dosen von Arsen bereits zur Entstehung gelangt, keine Veränderung des Blutes im Sinne einer Zerstörung rother Blutzellen nachweisen können, so würde die Annahme, dass der Sympathicus der Vermittler der Pigmentirung ist, an Wahrscheinlichkeit gewinnen.

Dass auch andere chronische Vergiftungen, bei welchen feinere anatomische Veränderungen im Bereiche des Sympathicus und des Rückenmarkes gefunden werden, mit abnormen Pigmentirungen der Haut einhergehen können, beweisen jene Fälle von Pellagra, welche ich und Andere beschrieben haben.

Ziehen wir nun aus alledem unsere Schlüsse, so werden sie lauten:

Aus dem Umstande, dass normale und pathologische Pigmentbildung in allen Fällen den gleichen histologischen Charakter zeigen:

sodann aus dem Umstande, dass für die normale Pigmentbildung die Abhängigkeit vom Nervensysteme, speciell vom Sympathicus als sicher angenommen werden muss;

ferner aus dem Umstande, dass bei einer Reihe von Erkrankungen des Nervensystems abnorme Pigmentirungen als directe Folge beobachtet werden;

weilers aus dem Umstande, dass manche Sympathicusgifte im Stande sind, bei prädisponirten Individuen abnorme Pigmentirung hervorzurufen;

und schliesslich aus dem Umstande, dass eine Reihe der heterogensten Erkrankungen, die wir bereits im diagnostischen Theile berücksichtigt haben, und die mit den Nebennieren in keinerlei Beziehungen stehen (Diabète bronzé, Ovarialeysten, Morbus Basedowii, Sklerodermie etc.) mit ausgebreiteten Melanosen einhergehen können:

sind wir zu dem Schlusse berechtigt, dass auch die Pigmentirung beim Morbus Addisonii derselben Ursache, das ist einer Innervationsstörung im Bereiche des Sympathicus ihren Ursprung verdankt. Weder das Thierexperiment noch die Beobachtungen am Krankenbette und am

Secirtische haben Anhaltspunkte dafür geliefert, dass die Nebennieren direct etwas mit der Bildung oder Zerstörung einer Pigmentvorstufe zu thun haben, vielmehr spricht alles dafür, dass die Nebennierenerkrankung nur dann zu abnormer Pigmentirung führt, wenn secundäre Schädigungen des Sympathicus platzgreifen.

Wir können also der Melanodermie keineswegs dieselbe Dignität in der Pathologie des Morbus Addisonii einräumen wie etwa der Adynamie. Sie ist kein directes, sondern ein indirectes Nebennierensymptom, dessen so häufiges Auftreten bei Nebennierenerkrankungen sich durch die innigen Beziehungen zwischen Nebennieren und Sympathicus und durch das regelmässige Uebergreifen des pathologischen Processes von den ersteren auf diesen hinreichend erklärt; sie kann aber auch bei totaler Destruction beider Nebennieren ausbleiben, soferne nur die der Pigmentbildung vorstehenden sympathischen Bahnen unversehrt bleiben.

Auch der Umstand, dass die Melanodermie doch weitaus nicht immer mit der Schwere und dem Fortschreiten der anderen Addison-Symptome parallel geht, dass sie mitunter in schweren Fällen nur partiell oder geringgradig entwickelt ist, dass sie manchmal erst in der Endphase, ein andermal schon sehr bald im Beginne der Erkrankung auftritt — alles das spricht noch weiter dafür, dass Melanodermie und Nebennierenerkrankung nicht »in dem einfachen Verhältnisse von Ursache und Wirkung zu einander stehen«.

Auch in der für die Diagnose des Morbus Addisonii so wichtigen Pigmentirung der Schleimhäute dürfen wir keinen grundsätzlichen Unterschied gegenüber anderen Melanodermien erblicken, nachdem gleiche Schleimhautpigmentirungen manchmal doch auch bei anderen Erkrankungen, die mit den Nebennieren sicher nichts zu thun haben, und sogar bei vollständig gesunden Individuen beobachtet wurden.

Ad 2. Was nun die Erklärung derjenigen Fälle anlangt, die in klinischer oder anatomischer Hinsicht von dem Typus abweichen, so müssen wir mehrere Punkte unterscheiden.

1. Wie sind diejenigen Fälle zu erklären, wo bei vollständiger Zerstörung beider Nebennieren die Addison'sche Symptomentrias theilweise oder vollständig ausblieb?

Dass Fälle vorkommen, wo bei hochgradiger Destruction beider Nebennieren kein Addison diagnosticirt wurde, ist richtig, dass jedoch in diesen Fällen überhaupt keine auf die Nebennieren zurückzuführenden Symptome vorhanden waren, ist nicht anzunehmen. Es bestanden wahrscheinlich Kleinheit des Pulses, Erscheinungen von Adynamie oder Störungen von Seiten des Nervensystems oder der Digestionsorgane, die jedoch auf die Grundkrankheit (Tuberculose, Carcinom), und zwar blos deshalb bezogen wurden, weil das grobe Kriterium für die Diagnose Addison, die Melano-

dermie, nicht vorhanden war. Und warum dieselbe auch in solchen Fällen ausbleiben kann, wurde soeben erörtert.

2. Wie kommt es, dass speciell die Tuberculose der Nebennieren so gewöhnlich mit dem typischen Addison'schen Symptomencomplex einhergeht, während bei anderen Processen, namentlich Carcinom, dieser Symptomencomplex auch bei hochgradiger bilateraler Localisation relativ häufig fehlt?

Die Ursache für dieses Vorkommniss liegt einerseits in dem exquisit destructiven Charakter des tuberculösen Processes, welcher die specifisch thätigen Zellen des Organes vollständig zerstört, sei es durch Verkäsung, sei es durch die neben der letzteren so häufige fibröse Entartung, und andererseits in der ausgesprochenen Tendenz desselben, auch auf die Umgebung überzugreifen. Auch andere Processe, welche den Untergang der specifischen Drüsenzellen herbeiführen, werden sich in gleicher Weise äussern, so z. B. die einfachen sklerosirenden chronischen Entzündungen oder auch die scirrhösen Formen des Carcinoms.

Ganz anders verhalten sich die primären Adenocarcinome und Peritheliome, bei welchen, abgesehen davon, dass sie selten bilateral vorkommen, auch noch der Umstand in die Wagschale fällt, dass die Zellen der Neubildung noch mehr oder weniger vollständig den Charakter der ursprünglichen Drüsenzellen bewahren und auch, wenigstens zum Theile, die Function derselben fortzusetzen vermögen, wie dies auch bei Carcinomen anderer Organe, z. B. der Leber, beobachtet wurde, deren Metastasen selbst noch die Fähigkeit der Gallenbildung bewahren können. Dass manche Carcinome nicht nur nicht zur Aufhebung, sondern sogar zu einer Steigerung der Drüsenfunction führen können, dafür scheinen jene Fälle zu sprechen, bei welchen intra vitam drahtartiger Puls und Hirnhämorrhagien in Folge rapider Blutdrucksteigerung beobachtet wurden, die wir im Capitel Differentialdiagnose bereits besprochen haben. Diese Fälle bilden ein Seitenstück zu jenen seltenen Formen von Carcinom der Schilddrüse, die mit den gemeinlich als Ausdruck einer Hyperfunction dieses Organs erklärten Symptomen der Basedow'schen Krankheit einhergingen.

3. Wie kommt es, dass oftmals bei schweren Fällen von Morbus Addisonii bei der Section nur einseitige oder nur partielle beiderseitige Erkrankung der Nebennieren gefunden wird?

Bei einseitigen Erkrankungen der Nebennieren muss man an eine Unterdrückung der Function der anderen Nebenniere denken, und zwar wieder durch Vermittlung der supponirten trophischen und secretorischen Sympathicusfasern, sei es, dass diese Beeinflussung in den Bauchganglien des Sympathicus, sei es, dass sie in den Centren des Splanchnicus im Rückenmarke übertragen würde, welche letztere durch die Collateralen

auch mit denen der anderen Seite im Zusammenhange stehen. Es könnte sich dabei um ähnliche Verhältnisse handeln, wie sie im Gebiete der Nierensecretion vorkommen, indem bei plötzlicher Unterbrechung der Secretion der einen Niere reflectorisch auch ein Stillstand der Function in der gesunden, unbehinderten Niere stattfindet; oder aber um einen Vorgang, wie ihn Charcot für die Muskelatrophien im Gefolge von chronischem Gelenkrheumatismus heranzieht und als *Torpeur des cellules motrices* erklärt.

Im Gegensatze hiezu muss man in Fällen von einseitiger Nebennierenerkrankung, in denen der Addison'sche Symptomencomplex ausbleibt, eine vicariirende Thätigkeit der intacten zweiten Nebenniere annehmen, in gleicher Weise wie es auch bei einseitiger Nierenaffection reflectorische Uebersecretion der anderen Niere gibt. Ob in einem bestimmten Falle Functionsunterdrückung oder vicariirende Function des anderen Organes eintritt, und warum das eine Mal dies, das andere Mal das Gegentheil geschieht, entzieht sich völlig unserer Beurtheilung.

Was schliesslich die Erklärung jener Fälle betrifft, wo bei ausgebildeter Addison'scher Erkrankung beide Nebennieren anatomisch intact gefunden wurden, so müssen wir annehmen, dass das trophosecretorische System der Nebennieren an irgend einer anderen Stelle lädirt ist, und dass die Nebennieren in Folge dessen in ähnlicher Weise *intra vitam* nur unvollkommen functioniren oder ihre Function ganz einstellen, wie z. B. ein Muskel bei Erkrankung des zuführenden motorischen Nerven seine Thätigkeit einstellt, wiewohl er anatomisch völlig intact sein kann.

Im Weiteren würde die Annahme, dass der Splanchnicus ein trophischer Nerv der Nebennieren ist, ein Licht werfen auf jene Fälle, in welchen partielle tuberculöse Veränderungen in den Nebennieren bei Erkrankungen im Bereiche des Splanchnicusgebietes gefunden wurden. Man könnte sich nämlich vorstellen, dass bei Erkrankungen, welche entweder die Splanchnici selbst oder auch deren centrale Verlaufsbahnen betreffen, secundäre Ernährungsstörungen in den Nebennieren gesetzt werden, und dass diese in Folge dessen einen *Locus minoris resistentiae* für die Ansiedlung der Bacillen bilden. An Analogien für ein solches Verhalten fehlt es keinesfalls. Wir brauchen nur hinzuweisen auf das häufige Vorkommen von Decubitus oder das Auftreten von Gelenkentzündungen auf der gelähmten Seite bei Hemiplegien, oder auf die trophischen Panaritien bei Syringomyelie u. dgl. mehr.

Einen ähnlichen Einfluss, wie ihn die eine erkrankte Nebenniere auf das andere gesunde Organ ausübt, kann auch ein Erkrankungsherd auf seine gesunde Umgebung innerhalb desselben Organes äussern; das heisst, es kann etwa durch Circulationsstörungen oder durch den localen Reiz, der von dem Erkrankungsherde ausgeht, z. B. durch Toxine (Tuberculin), eine Functionslähmung des noch gesunden Organtheiles

hervorgebracht werden. Diese Functionslähmung kann eine dauernde sein — dann führt der Addison progressiv zum Tode; oder aber sie kann zeitweilig zurückgehen, dann nämlich, wenn ein Stillstand in dem benachbarten Erkrankungsherde eintritt. Auf diese Weise erklären sich die im Verlaufe des Addison so oft beobachteten Intermittenzen und Remissionen, indem sich der intact gebliebene Drüsenrest nach Ausfall der regionären Noxe erholt. Dass diese Remissionen nicht von Dauer sein können, ist in der Natur des zu Grunde liegenden tuberculösen Processes begründet, der selbst nach mehrjährigem Stillstande von Neuem angefaßt, seine deletäre Wirkung auf die Umgebung wieder entfalten kann und dadurch entweder vorübergehende acute Exacerbationen hervorruft, oder aber direct unter stürmischen Erscheinungen zum Tode führt.

4. Wie lassen sich die Fälle von Addison ohne Nebennierenerkrankung erklären?

Die Erklärung dieser Fälle ergibt sich von selbst aus dem, was wir bei Entwicklung unserer Theorie dargelegt haben, dahin lautend, dass, wenn die Nebennieren nicht selbst erkrankt sind, die Ursache ihrer Functionsuntüchtigkeit in einer Schädigung der ihre Function beherrschenden Leitungsbahn zu suchen sei, d. h. also im Rückenmarke, im Splanchnicus oder dem Ganglion coeliacum. Ein Paradigma dieses Typus ist der schon des öfteren citirte Fall von Jürgens, in welchem ein unter dem Bilde eines Morbus Addisonii verlaufendes Aneurysma der Bauchorta durch Compression des Splanchnicus Functionsaufhebung und secundäre Atrophie der zugehörigen Nebenniere bewirkte.

5. Wie erklären sich endlich die Fälle von Morbus Addisonii ohne pathologischen Befund im ganzen Systeme?

Die Beantwortung dieser Frage ist eine sehr schwierige Aufgabe. Zunächst kann es sich um Fälle handeln, in welchen intra vitam das typische Bild des Morbus Addisonii bestand, bei der Section aber zwar keine Veränderungen im »System«, wohl aber schwere pathologische Veränderungen in anderen Organen gefunden wurden. Die Unmöglichkeit, solche Fälle genügend zu erklären, ist zum Theile in der Insufficienz der klinischen Diagnostik, zum Theile in der Unzulänglichkeit der pathologisch-anatomischen Methoden gelegen. Denn ebensowenig, wie in solchen complicirten Fällen der Kliniker einer Adynamie ansehen kann, ob sie durch zufällige Nebennierenerkrankung oder aber durch die schwere Grundkrankheit, wie z. B. cavernöse Phthise, Endocarditis etc. bedingt ist, ebensowenig kann der Anatom einer Zelle ansehen, ob sie intra vitam noch normal functionirte oder nicht. Und wenn es Fälle geben sollte — wovon bisher keiner mit Sicherheit nachgewiesen wurde — die unter dem typischen Bilde eines Addison zu Grunde gingen, ohne dass bei der Section eine Erkrankung des Systems oder eine andere schwere Organ-

erkrankung nachgewiesen werden konnte, so müssen wir die Erklärung hiefür ebensogut schuldig bleiben, wie in den tödtlich verlaufenden Fällen von Chorea minor oder Hysterie, bei denen auch die Section keine pathologischen Veränderungen nachzuweisen im Stande war.

Fassen wir nun zum Schlusse noch einmal unsere Ansicht über das Wesen des Morbus Addisonii in kurzen Worten zusammen, so wird sie lauten:

Die Nebenniere ist eine Drüse mit innerer Secretion und hat die Aufgabe, toxische Stoffwechselproducte anderer Organe zu entgiften und eine vor Allem für die Ernährung und Erhaltung des normalen Tonus des sympathischen Systems unentbehrliche Substanz synthetisch darzustellen.

Der Addison'sche Symptomencomplex ist in jedem Falle bedingt durch Schädigung und terminalen gänzlichen Ausfall dieser Function der Nebennieren, sei es, dass dieselben selbst anatomisch erkrankt oder durch eine Erkrankung der ihre Function beherrschenden Leitungsbahn, welche vom Rückenmarke durch die Splanchnici und das Ganglion coeliacum geht, in ihrer entgiftenden und secretorischen Thätigkeit gehemmt und schliesslich gelähmt werden. Auf diese Weise entsteht einerseits eine nutritive und functionelle Schädigung des sympathischen Systems, andererseits eine allgemeine Autointoxication. Ausser diesen beiden Hauptmomenten hat in vielen Fällen noch eine locale Schädigung des Bauchsympathicus durch Uebergreifen des pathologischen Processes auf denselben einen Antheil an dem Zustandekommen einzelner Addison'scher Symptome.

Die Pigmentirung der Haut und der Schleimhäute ist kein integrierender Bestandtheil des Addison'schen Symptomencomplexes und hat zwar hohe diagnostische, aber keine principielle Bedeutung für denselben. Sie ist kein directes, sondern ein indirectes Nebennierensymptom, das nur durch Vermittlung des allgemein oder local geschädigten Sympathicus entsteht.

Literatur.

Abegg H. B., Zur Kenntniss der Addison'schen Krankheit. Inaug.-Dissert. Tübingen 1889.

Abelous J. E., C. R. Soc. de Biol. 1892; Arch. de Physiol. 1893, Ser. V, Bd. V.

Abelous et Langlois, C. R. Soc. de Biol. 1891 und 1892; Arch. de Physiol. 1892, Ser. V, Bd. IV.

Abelous, Langlois et Charrin, C. R. Soc. de Biol. 1892; Arch. de Physiol. 1892, Ser. V, Bd. IV.

Addison Th., On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules. London 1855.

Albanese, Atti delle R. Acc. dei Lincei. 1892.

Albu Albert, Ueber die Autointoxicationen des Intestinaltractus. Berlin 1895.

Alexander, Untersuchungen über die Nebennieren und ihre Beziehungen zum Nervensystem. Beitr. z. pathol. Anat. u. allg. Pathol. 1891, XI.

Alezais et Arnaud, Marseille méd. 1889 u. 1891; Revue de méd. Paris 1891, XI.

Aran. Arch. génér. de méd. 1846; cit. nach Friedreich, Die Krankheiten des Pankreas. Ziemssen's Handbuch. Leipzig 1875, Bd. VIII, 2. Hälfte.

Arnold J., Ein Beitrag zur feineren Structur und dem Chemismus der Nebennieren. Virchow's Archiv. 1866, Bd. XXXV.

Augagneur, cit. nach Dufour (s. d.).

Averbeck H., Die Addison'sche Krankheit. Erlangen 1869.

Bamberger E., Melanosarkom der Haut etc. Bericht der k. k. Krankenanstalt Rudolfstiftung in Wien vom Jahre 1891.

Bamberger H., Krankheiten der Nebennieren in: Krankheiten des chylopoetischen Systems. Erlangen 1864.

Baruch F., Ein Fall von Morb. Addisonii. Inaug.-Dissert. Prag 1895.

Bartsch H., De morbo Addisonii. Inaug.-Dissert. Königsberg 1867.

Beier, Untersuchungen über das Vorkommen von Gallensäuren und Hippursäure in den Nebennieren. Inaug.-Dissert. Dorpat 1891.

Beneke, Pathologische Anatomie der Nebennieren in Zülzer's klin. Handbuch der Harn- und Sexualorgane. Leipzig 1894.

Berdach K., Ein Fall von primärem Sarkom der Nebenniere etc. Wiener klin. Wochenschr. 1889, Nr. 10 u. 11.

Berruti u. Perusino, Giornale dell' Accad. med.-chirurg. di Torino. 1857 u. 1863.

Biedl A., Ueber die Centra der Splanchnici. Wiener klin. Wochenschr. 1895, Nr. 52; Zur Wirkung der Nebennierenextracte. Wiener klin. Wochenschrift. 1896, Nr. 9.

Biehler R., Ein eigenthümlicher Fall von Morb. Addisonii. Inaug.-Dissert. Rudolstadt 1892.

Billod, Traité de la pellagre. Paris 1865.

Brauer L., Beitrag zur Lehre von den anat. Veränderungen des Nervensystems bei Morb. Addisonii. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde. 1895, Bd. VII, 5. u. 6. Heft.

Brault A., Maladies du Rein et des capsul. surrénales. Traité de méd. Paris 1893, T. V.

Brown-Séguard, Recherches expérimentales sur la physiol. et la pathologie des capsules surrénales. Arch. génér. de méd. Paris 1856; Nouvelles recherches etc. C. R. XLIII, XLIV, XLV und Journ. de physiol. 1858, T. I; Influence de l'extrait aqueux de caps. surrén. sur des cobayes... C. R. Soc. de Biol. 1892; Influence heureuse de la transfusion de sang... C. R. Soc. d. Biol. 1893.

Bruhn J., Ein Fall von Addison'scher Krankheit. Inaug.-Dissert. Kiel 1869.

Brunner, Schweiz. Wochenschr. f. Pharmak. 30.

Buhl, Wiener med. Wochenschr. 1860, Nr. 2.

Burresi, Lo sperimentale. 1880, Bd. LXVI.

Chassevant et Langlois, C. R. de la Soc. de Biol. Paris 1893.

Chatelain, De la peau bronzée ou maladie d'Addison. Thèse. Strassbourg 1859.

Chauffard, Maladies du foie etc. Traité de méd. Paris 1892, T. III.

Chvostek F. jun., Störungen der Nebennierenfunction als Krankheitsursache (Morb. Addisonii) in: Ergebnisse d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. von Lubarsch und Ostertag. Wiesbaden 1895.

Chvostek F. sen., Ein Fall von suppurativer Entzündung der linken Nebenniere. Wiener med. Presse. 1880, Nr. 45—47.

Cybulski N., Weitere Untersuchungen über die Function der Nebenniere. Anzeiger der Akad. d. Wissensch. in Krakau vom 4. März 1895; Gazetta lekarska. 1895, XV.

Dagonnet, Beiträge z. pathol. Anat. d. Nebennieren. Zeitschr. f. Heilkunde. 1885, Bd. VI.

Darier, Ophthalmolog. Gesellschaft in Heidelberg, 7. August 1896; Referat in Wiener klin. Wochenschr. 1896, Nr. 40.

De Dominicis, Atti delle R. Accad. med.-chir. di Napoli. 1892; Giornale Assoc. Napol. de med. e natur. 1894; Arch. de physiol. 1894, Ser. V, Bd. VI.

Dejean, Sur l'Étiologie de la pellagre. Thèse. Paris 1868.

Demange, Revue médicale de l'Est. 1877.

Demiéville, Deux cas de mal. d'Addison. Rev. méd. de la suisse romande. 1884, IV. Jahrg., Nr. 9.

Dornhöfer, Ueber die Addison'sche Krankheit. Inaug.-Dissert. Würzburg 1879.

Dufour, La Pathogenie capsulaire de la mal. bronzée. Thèse. Paris 1894.

Düngern E. v., Beitrag zur Histologie der Nebennieren bei Morb. Addisonii. Inaug.-Dissert. Freiburg i. B. 1892.

Engelbertz L., Morb. Addisonii. Inaug.-Dissert. Bonn 1892.

Ewald C. A., Ein Fall von Morb. Addisonii. Dermatol. Zeitschr. Bd. I, Heft 4.

Feldkirchner J., Zwei Fälle von Morb. Addisonii. Inaug.-Dissert. Landau 1871.

Fenwick, Brit. medical Journal. 1886.

Fleiner W., Ueber die Veränderungen des sympathischen und cerebrospinalen Nervensystems bei 2 Fällen von Addison'scher Krankheit. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde. 4. Februar 1892; Ueber den heutigen Stand der Lehre von der Addison'schen Krankheit. Volkmann's Vorträge. Leipzig 1892, N. F. Nr. 38.

Foà, Rivista clin. di Bologna. 1879.

Foà und Pellacani, Arch. per le scienze med. 1879, Bd. III und 1883, Bd. VII; Rivista clin. di Bologna. 1880.

Fränkel Albert, Ein Fall von Addison'scher Krankheit. Inaug.-Dissert. Berlin 1870.

Fränkel, Ein Fall von doppelseitigem, völlig latent verlaufenem Nebennierentumor. Inaug.-Dissert. Freiburg i. B. 1886.

Fränkel Sigmund, Beiträge zur Physiologie und physiol. Chemie der Nebenniere. Wiener med. Blätter. 1896, Nr. 14 u. ff.

Funck u. Grünhagen, citirt nach Lewin, Charité-Annalen. Bd. IX.

Gabbi, Rivista clinica di Bologna. 1886.

Gerhardt, Bronzekrankheit. Jenaische Zeitschr. f. Med. II; Lehrbuch der Auscultation u. Percussion.

Gottlieb, Ueber die Wirkung der Nebennierenextracte auf Herz und Blutdruck. Archiv für exper. Pathol. u. Pharmakol. 1896.

Gottschau, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1893 und Biol. Centralbl. 1883, Bd. III.

Gluziński W. A., Ueber die physiol. Wirkung der Nebennierenextracte. Przegląd lekarski. Krakau 1895, Nr. 9; Einige Worte zur Frage der Nebennierenextracte. Gazetta lekarska. Warschau 1895, Nr. 12.

- Goldstein L., Die Krankheiten der Nebennieren in: Zülzer's Handbuch. 1894.
Gourfein, C. R. Paris 1895.
- Gratiolet, Note sur les effets qui suivent l'ablation des capsules surrénales.
C. R. Paris 1856, XLIII.
- Grawitz, Die Entstehung von Nierentumoren aus Nebennierengewebe. Langenbeck's Archiv. Bd. XXX.
- Greenhow E. H., On Addison's disease. London 1866.
- Guarnieri u. Marino Zucco, Experimentelle Untersuchungen über die toxische Wirkung des wässerigen Extractes der Nebennieren. Chem. Centralbl. 1888.
- Guay, Sur la pathogénie de la maladie d'Addison. Thèse. Paris 1893.
- Guermontprez, Contribution à l'étude de la maladie bronzée d'Addison. Thèse. Paris 1875.
- Guttmann M., Ueber die Addison'sche Krankheit. Inaug.-Dissert. Berlin 1868.
- Haas L., Ueber die Addison'sche Krankheit. Inaug.-Dissert. Würzburg 1862.
- Hæckert H., Morb. Addisonii. Inaug.-Dissert. Jena 1884.
- Harley, Brit. and foreign med.-chirurg. Review. 1858, XXI.
- Hayem u. Lesage, Bulletin et mém. de la soc. méd. des hôp. Paris 1891.
- Hertwig O., Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen und der Wirbelthiere. Jena 1890, 3. Aufl.
- Heschl, Drei Fälle von Addison'scher Krankheit. Wiener med. Wochenschr. 1873, Nr. 33 u. f.
- Hirzel E., Beitrag zur Casuistik der Addison'schen Krankheit. Inaug.-Dissert. Zürich 1860.
- Holm, cit. nach Sigmund Fränkel.
- Jaccoud S., Traité de pathologie interne. Paris 1879, T. II.
- Jakoby, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol. 1892, Bd. XXIX.
- Jores L., Spezielle pathol. Anat. u. Physiol. der Harn- u. männl. Geschlechtsorgane in: Lubarsch-Ostertag. Wiesbaden 1896. III. Abth.
- Jürgens, Berliner klin. Wochenschr. 1884; Deutsche med. Wochenschr. 1885.
- Kahlden C. v., Beiträge zur pathol. Anat. der Addison'schen Krankheit. Arch. f. pathol. Anat. Berlin 1888; Ueber Addison'sche Krankheit. Ziegler's Beiträge zur pathol. Anat. u. allgem. Pathol. 1891, Bd. X; Ueber Addison'sche Krankheit und über die Function der Nebennieren. Zusammenfassendes Referat. Centralbl. f. allgem. Pathol. und pathol. Anat. Jena 1896, Bd. VII, Nr. 11/12.
- Kähler O., Prager med. Wochenschr. XII, Nr. 32 u. 33.
- Kalindero u. Babes, Un cas de maladie d'Addison. Paris 1890.
- Karg, Anatomischer Anzeiger. 1887, Nr. 12.
- Kinzler G., Ueber den Causalzusammenhang zwischen Zerstörung der Nebennieren und Bronzed-skin. Inaug.-Dissert. Tübingen 1895.
- Klebs, Handbuch der pathologischen Anatomie. Berlin 1870.
- Koelliker, »Ueber die Nerven der Nebennieren« und »Ueber die feinere Anatomie und die physiologische Bedeutung des sympathischen Nervensystems«. Vorträge, Referat im Neurolog. Centralbl. 1894, Nr. 20.
- Kolisch u. Pichler, Ein Fall von Morb. Addisonii mit Stoffwechseluntersuchung. Centralbl. für klin. Medicin. 1893, Nr. 12.
- Krukenberg, cit. nach Sigmund Fränkel.
- Külz, Sitzungsberichte der Marburger Gesellschaft etc. 1876, Nr. 4.
- Kussmaul, cit. nach Laureck, s. d.

- Labadie-Lagrave, *Maladie bronzée ou maladie d'Addison. Traité des maladies du sang.* Paris 1893.
- Lancereaux, *Arch. génér. de méd.* Paris 1890, XXV.
- Landerer P., *Zur Casuistik der Addison'schen Krankheit. Inaug.-Dissert.* Tübingen 1878.
- Langlois, *C. R. Soc. de Biol.* 1893 u. *Arch. de physiol. Ser. V, Bd. V.*
- Langlois et Charrin, *Lésions des capsules surrénales dans l'infection etc. La Semaine médicale.* 1893, Nr. 46.
- Laureek P., *Zur Casuistik des Morb. Addisonii. Inaug.-Dissert.* Bonn 1889.
- Leichtenstern, *Ueber Morb. Addisonii. Deutsche med. Wochenschr.* 1891.
- Leva J., *Zur Lehre des Morb. Addisonii. Virchow's Archiv.* 1891, Bd. CXV.
- Lewin G., *Studien über die bei halbseitigen Atrophien und Hypertrophien, namentlich des Gesichtes vorkommenden Erscheinungen, mit besonderer Berücksichtigung der Pigmentation. Charité-Annalen.* Berlin 1884, IX. Jahrg.: *Ueber Morb. Addisonii mit besonderer Berücksichtigung der eigenthümlichen abnormen Pigmentation der Haut. Charité-Annalen.* Berlin 1885, X. Jahrg.; *Ueber Morb. Addisonii. II. Theil. Charité-Annalen.* 1892, XVII. Jahrg.
- Lindemann, *Ueber die antitoxische Wirkung der Schilddrüse. Centralbl. für allgem. Pathol. und pathol. Anat.* 1891.
- Lubarsch O., *Die albuminösen Degenerationen. Lubarsch-Ostertag. Wiesbaden 1895, II. Abth.* *Grawitz's Arch.*
- Mac Munn, *Il Morgagni.* 1889, II, Nr. 9.
- Manasse P., *Virchow's Archiv.* 1893 1894, Bd. CXXXV; *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* 1895, Bd. XX, Heft 5.
- Mankiewicz O., *Ueber die bösartigen Tumoren der Nebenniere. Inaug.-Dissert.* Strassburg 1888.
- Mann Fr., *Ueber Bronzhaut etc. Inaug.-Dissert.* Greifswald 1893.
- Marchand, *Intern. Beitr. z. wissenschaftl. Med.* 1885, Bd. I; *Virchow's Archiv.* Bd. XCII.
- Marie P., *Sur un cas de diabète bronzée. Leçons de clinique médicale.* Paris 1896.
- Marino Zucco, *Chemische Untersuchungen über die Nebennieren. Chem. Centralbl.* 1888 und *Dutto, (Chem.) Unters. über die Addison'sche Krankheit. Unters. zur Naturl. d. Menschen.* XIV u. XV.
- Marischler J., *Ein Fall von lymphat. Leukämie und einem Grawitz'schen Tumor der rechten Niere. Wiener klin. Wochenschr.* 1896, Nr. 30.
- Marwin, *cit. nach Eichhorst, Handbuch der spec. Pathol. u. Ther.* 1887, Bd. IV.
- Merkel G., *Die Krankheiten der Nebennieren in Ziemssen's Handb.* Leipzig 1875, Bd. VIII, 2. Hälfte.
- Michalkovic G. v., *Intern. Mon. f. Anat. u. Histol.* 1885, Bd. II.
- Minkel Ad., *Beitrag zur Kenntniss der Addison'schen Krankheit. Inaug.-Dissert.* Bonn 1883.
- Minot Ch. S., *Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Deutsch von Kästner.* Leipzig 1894.
- Moore, *Proceed. of the physiol. Soc.* 1895.
- Mühlmann, *Zur Physiologie der Nebenniere. Deutsche med. Wochenschr.* 1896, Nr. 26.
- Müller H. F., *Ueber einen bisher nicht beachteten Formbestandtheil des Blutes. Centralbl. f. allgem. Pathol. und pathol. Anat.* 1896, Bd. VII.

Müller Johannes, Handbuch der Physiologie des Menschen. Koblenz 1844, II. Buch.

Nabarro, Proceed. of the physiol. Soc. 1895.

Neusser E., Die Pellagra in Oesterreich und Rumänien. Wien 1887.

Nothnagel H., Experimentelle Untersuchungen über die Addison'sche Krankheit. Zeitschr. f. klin. Med. 1879—1880, Bd. I; Zur Pathologie des Morb. Addisonii. Zeitschr. f. klin. Med. 1885, Bd. IX; Morb. Addisonii. Vortrag. Allgem. Wiener med. Zeitung. 1890, Nr. 2—4.

Oestreich R., Operative Heilung eines Falles von Morb. Addisonii. Zeitschr. f. klin. Med. Berlin 1896, Bd. XXXI, 1. u. 2. Heft.

Oliver u. Schäfer, Proceed. of the physiol. Soc. 1894; Journ. of physiol. 1895, XVIII, 3.

Orth J., Lehrbuch d. spec. pathol. Anat. Berlin 1889.

Pal J., Nebennierenexstirpation bei Hunden. Wiener klin. Wochenschr. 1894, Nr. 48.

Peacock, cit. nach Laureek (s. d.).

Pfaundler, Zur Anatomie der Nebenniere. Sitzungsber. d. kais. Akad. d. Wissensch. in Wien. 1892, Bd. CL, Abth. 3.

Philippeaux, C. R. 1856—1858, XLIII, XLIV, XLVI.

Pilliet, Capsules surrén. dans le plexus solaire. Bullet. de la soc. anat. de Paris. 1891.

Posselt A., Bericht über fünf zur Obduction gelangte Fälle von Morb. Addisonii. Wiener klin. Wochenschr. 1894, Nr. 34—38.

Pottien W., Beitr. zur Addison'schen Krankheit. Inaug.-Dissert. Göttingen 1889.

Quain-Hofmann, Lehrbuch der Anatomie. 1870.

Rabl H., Die Entwicklung und Structur der Nebennieren bei den Vögeln. Arch. f. mikroskop. Anat. XXXVIII.

Rawitz B., Grundriss der Histologie. Berlin 1894.

Raymond F., Morb. Addisonii mit Integrität der Nebennieren. Bericht in der Société médicale des hôpitaux. 11. März 1892. Referat in: Wiener med. Presse. 1892, Nr. 15.

v. Recklinghausen, Ueber Hämochromatose. Tageblatt der Heidelberger Naturforscherversammlung; cit. nach Dieckhoff, Beiträge z. pathol. Anat. des Pankreas.

Rosenstirn, Die Harnbestandtheile bei Morb. Addisonii. Virchow's Archiv. Bd. LVI.

Roth P., Ein Fall von Morb. Addisonii. Inaug.-Dissert. Würzburg 1888.

Schenk S., Lehrbuch der Embryologie des Menschen und der Wirbelthiere. 1896, 2. Aufl.

Schiff, Sull'exstirpatione delle capsule surrenali. Imparziale. 1863.

Schmalz Rich., Zur Casuistik des Morb. Addisonii. Deutsche med. Wochenschrift. 1890, Nr. 36.

Schmidt M. B., Hämorrhagie und Pigmentbildung in: Lubarsch-Ostertag. 1895,

II. Abth.

Schmorl G., Zur Kenntniss der accessor. Nebennieren. Ziegler's Beiträge. 1891, IX.

Seligsohn, cit. nach Sigmund Fränkel.

Semmola, Gazette hebdomad. de méd. et de chir. 1881.

Solger B., Anatomie der Nebenniere. Zülzer's Handbuch. Leipzig 1894.

Stadelmann, Zeitschr. f. physiol. Chemie. XVIII.

- Steffann P., Ein Fall von Morb. Addisonii. Inaug.-Dissert. Würzburg 1881.
 Stierling, cit. nach O. Wyss (s. d.).
 Stilling, Ueber die compensatorische Hypertrophie der Nebennieren. Virchow's Archiv. 1889, Bd. CXVIII.
 Strübing P., Die Neubildungen der Niere. Zülzer's Handbuch. Leipzig 1894.
 Suppino, Riforma medica. 1892, Bd. III.
 Szymonowicz L., Ueber die Erscheinungen nach der Nebennierenexstirpation bei Hunden und über die Wirkung der Nebennierenextracte. Anzeiger der Akad. der Wissensch. in Krakau. 1895; Die Nebennieren vom Standpunkte der Morphologie und Physiologie. Krakau 1895 (polnisch); Die Function der Nebenniere. Pflüger's Archiv. 1896, Bd. LXIV, 3.—4. Heft.
- Thiroloux, Bullet. de la société anat. de Paris. 1892 und 1893.
 Thudichum, cit. nach Eichhorst, Handbuch d. spec. Pathol. und Therapie.
 Tizzoni G., Ueber die Wirkungen der Exstirpation der Nebennieren auf Kaninchen. Beiträge z. path. Anat. (Ziegler). 1889, VI.
 Tschirkoff, Ueber die Blutveränderungen bei der Addison'schen Krankheit, cit. nach Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. Berlin 1896.
- Velich Al., Ueber die Einwirkung des Nebennierensaftes auf den Blutkreislauf. Wiener med. Blätter. 1896, Nr. 15 u. ff.
 Virchow, Zur Chemie der Nebennieren. Virchow's Archiv. 1857, Bd. XII; Berliner klin. Wochenschr. 1864, Nr. 9.
 Vulpian, C. R. Paris 1856; Gaz. méd. 1856—1857.
 Vulpian u. Cloez, C. R. Paris 1857.
- Weichselbaum, Grundriss der pathol. Histologie. 1892.
 Willrich E., Ein Fall von Sklerodermie in Verbindung mit Morb. Addisonii Inaug.-Dissert. Göttingen 1892.
 Wright, Case of Lymphadenoma. Dublin Journ. 1888.
 Wyss O., Ueber Arsenmelanose. Correspondenzblatt für Schweizer Aerzte. 1890, XX. Jahrg.
- Zander R., Ueber functionelle und genetische Beziehungen der Nebennieren zu anderen Organen, speciell zum Gehirn. Ziegler's Beiträge. 1890, VII.
 Ausführliche Literaturangaben finden sich in den Arbeiten von Kahlden, Lewin und Szymonowicz.

