

IV.

Zur Frage des traumatischen Morbus Addisonii.

(Aus der I. Inneren Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses, Berlin.)

Von

Dr. Heinrich Leschcziner,

Assistenzarzt der I. Inneren Abteilung des städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses.

(Hierzu 2 Textfiguren.)

Als ätiologische Momente für den Morbus Addisonii wurden verschiedene Schädlichkeiten angeführt, z. B. chronische Infektionskrankheiten (Malaria, Tuberkulose), Alkoholismus, Erkältungen, mangelnde Ernährung, körperliche Überanstrengungen, Gemütsaffekte usw.

Über die Möglichkeit eines Traumas als Veranlassung zur Entstehung dieser Erkrankung finden sich in der Literatur nur wenige, ungenaue und sich widersprechende Angaben.

Bestimmtere Mitteilungen macht Lewin in den Annalen der Charité. Er findet bei 684 Fällen von Morbus Addisonii 25mal Traumen, wie Sturz, Schlag, Stoß auf die Nierengegend, spricht sich aber nicht darüber aus, ob diese für die Entstehung dieses Leidens verantwortlich zu machen sind.

Schmey hat später die Lewinsche Statistik einer genaueren Prüfung unterzogen und findet bei 13 Fällen einen engen Zusammenhang zwischen Trauma und Addisonscher Krankheit.

Allein die Arbeiten beider Autoren halten einer genaueren Kritik nicht stand; sie vermögen nicht überzeugende Beweise für den inneren Zusammenhang von Unfall und Addison zu erbringen. Dieser Meinung von der Unzulänglichkeit der Beweisführung ist auch Stern in seinem Buche über traumatische Entstehung innerer Krankheiten.

Soweit ich die Literatur überblicke, existieren bis jetzt erst zwei sichere Beobachtungen, bei denen im Anschluß an eine Verletzung der Addisonsche Symptomenkomplex auftrat. Dieselben stammen von Borrmann und Riemann.

Borrmann beschreibt ausführlich, wie ein Arbeiter 1 Jahr nach dem Unfall — er verunglückte durch Sturz von einem Wagen und verletzte sich, indem er eine Kontusion der rechten Seite und Bauchgegend sowie eine Fraktur der 9. Rippe erlitt — allmählich mit Pigmentierungen der Haut und Schleimhäute, gastrischen Krisen, psychischen Beschwerden und zunehmender Körperschwäche erkrankte. Die mikroskopische Untersuchung von Hautpigment ließ einen Addison vermuten, als Ursache wurde der Unfall angenommen und die Vermutung ausgesprochen, daß ein Bluterguß, Bindegewebswucherung, Karzinom oder Tuberkulose der Nebennieren infolge des Traumas vorliegen. Nachdem der Pat. spontan viele Monate hindurch eine so erhebliche Besserung gezeigt hatte, daß er sogar ein halbes Jahr volle Arbeit tun konnte, trat dann ziemlich plötzlich unter erneuten Magenbeschwerden, Erbrechen und kollapsartigen Zuständen der Exitus letalis ein. Die Sektion ergab außer einer frischen, serofibrinösen Perikarditis einen doppelseitigen Nebennierentumor mit Metastasen in den paravertebralen Lymphdrüsen. Mikroskopisch erwies

sich die Geschwulst als chronische, hyperplastische Bindegewebswucherung, die nicht zur Schrumpfung geführt hatte, sondern im Fortschreiten begriffen war. Vom Nebennierengewebe war bis auf Spuren nichts erhalten.

Für den inneren Zusammenhang mit dem erlittenen Unfall sprachen die alten Frakturstellen der Rippen, Verwachsungen von Pleura, Leber und Zwerchfell, ferner das Erkranken des Pat. im Anschluß an den Unfall.

Die Verletzung der rechten Nebenniere ist nach Ansicht des Autors wahrscheinlich direkt, die der linken durch Contrecoup zu erklären. Nicht sicher zu sagen ist, ob das Organ durch das Trauma völlig zertrümmert wurde; jedenfalls zeigten sich die organisatorischen Prozesse nach der Verletzung in einer Resorption und in einer Bindegewebswucherung.

Der zweite Fall, der zu dem von Borrman eine interessante Parallele bietet und diesem klinisch in hohem Grade gleicht, beschreibt G. Riemann.

Es handelt sich dabei um einen früher stets gesunden Arbeiter, der zwischen den Rädern eines Brückenwagens und dem eines Waggons geriet und sich dadurch eine schwere Quetschung des Rippenbogens mit Fraktur der rechten 6. Rippe zuzog. Etwa 6 Wochen nach diesem Unfall trat deutliche Pigmentation der Haut ein, dazu kamen immer mehr zunehmende Muskelmüdigkeit, gastrointestinale Beschwerden und Depressionszustände.

Die Braunfärbung des Körpers nahm allmählich zu und umfaßte schließlich den ganzen Kopf und Hals, Knie, Ellbogen, Genitalien, Anal- und Sakralgegend. Die Schleimhaut der Wangen und Zunge wiesen ebenfalls starke Pigmentierung auf.

Mit diesen Kardinalsymptomen, nämlich der Pigmentierung von Haut und Schleimhäuten, der außerordentlichen Asthenie und den gastrointestinalen Beschwerden, war die Diagnose eines Morbus Addisonii gesichert. Ergänzt wurde das Krankheitsbild durch Störungen des Gedächtnisses und häufige, schwere Depressionen.

Einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Unfall und Erkrankung nimmt R. mit Sicherheit an und weist im besonderen hier auf die rasche zeitliche Entwicklung der charakteristischen Symptome im Anschluß an das Trauma.

Im Verlauf der letzten Beobachtungen des noch in Behandlung befindlichen Pat. konnte R. eine große Besserung feststellen. Auffallend war der Rückgang der Pigmentation, die Zunahme der Muskelkraft und das Aufhören der Depression.

Da aber bei der Addisonschen Krankheit länger anhaltende Remissionen häufig beobachtet wurden — der eben beschriebene Fall von Borrman zeigt ja auch eine solche —, so hält R. den endgültigen Ausgang der Erkrankung für sehr zweifelhaft und die Aussicht auf Heilung für wenig günstig.

Welche pathologisch-anatomischen Veränderungen der Nebenniere diesem Addison zugrunde liegen, läßt sich natürlich nicht mit Bestimmtheit aussprechen. Wenn auch die Möglichkeit einer tuberkulösen Infektion der Nebenniere bei der Häufigkeit dieser Affektion nicht ganz auszuschließen ist, so ist sie bei dem von Tuberkulose freien und damit familiär nicht behafteten Patienten unwahrscheinlich. Viel eher dürfte nach Ansicht von Riemann die Annahme Geltung beanspruchen, daß es sich auch in diesem Falle um Zertrümmerungen der Nebenniere handelt und daß jetzt Heilungsprozesse in Form von Resorption und Bindegewebsneubildungen stattfinden. In welchem Maße die Nebenniere außer Funktion gesetzt ist, läßt sich natürlich nicht sagen.

Im Anschluß an diese beiden Beobachtungen erlaube ich mir über einen weiteren Fall von traumatischem Addison zu berichten, den ich mehrere Monate hindurch klinisch auf der I. Inneren Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses zu verfolgen Gelegenheit hatte.

Dieser Fall bietet nicht allein wegen der bis jetzt einzigartigen Entstehungsweise eines Addisonschen Symptomenkomplexes durch Schußverletzung in

der Nierengegend Interesse, sondern vielmehr noch durch die zur sicheren Diagnosenstellung unternommenen interessanten Einzelstudien, die sich besonders auf Stoffwechseluntersuchungen und Experimente über die Pigmentationsvorgänge in der Addison-Haut erstrecken.

Es handelt sich in unserem Falle um den 21 Jahre alten, aktiven Infanteristen E. P., der Eisenschiffbauer von Beruf ist. Seine Mutter starb im 42. Lebensjahr an einer Lungenerkrankung

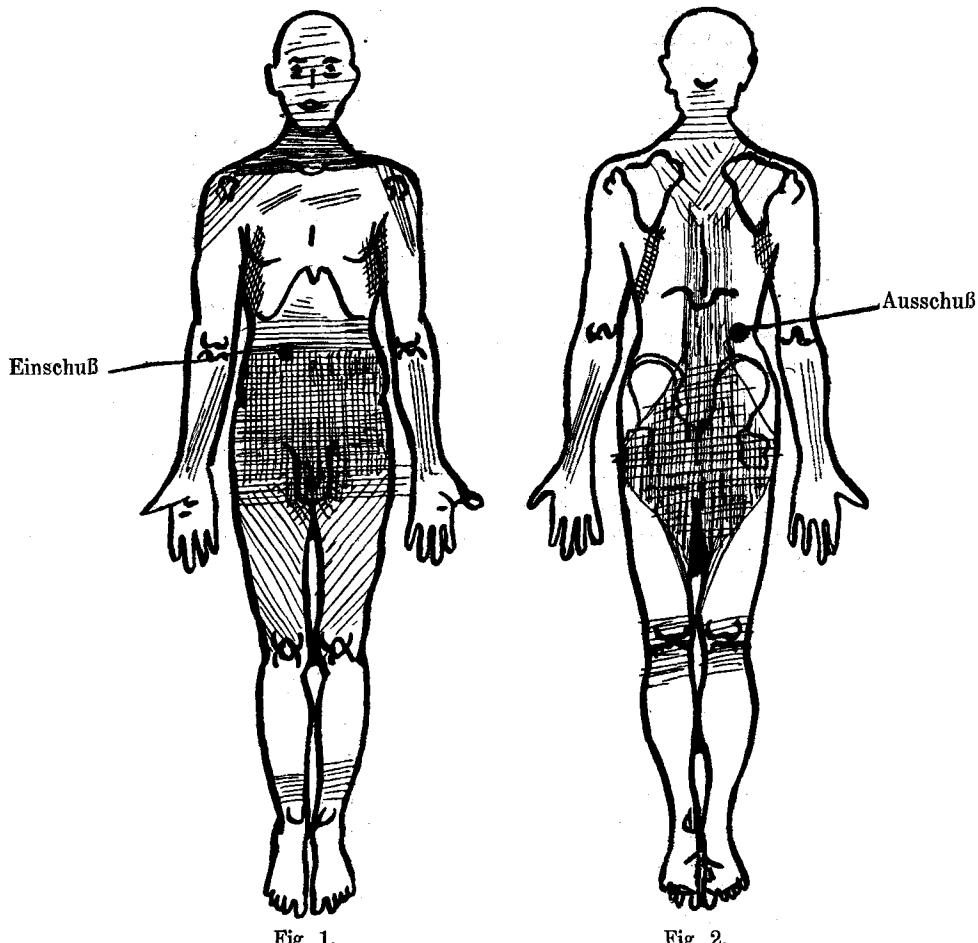


Fig. 1.

Fig. 2.

(Tbk.?), der Vater ist gesund, ebenso Großeltern wie sämtliche Geschwister. Er selbst war bisher völlig gesund. Infectio, Potus, Nicotinabusus negantur. Seit Oktober 1913 aktiver Soldat, war er allen an ihn gestellten Anforderungen durchaus gewachsen. Auch die Kriegsmonate, von Anfang August 1914 bis Februar 1915, hat der Pat. ohne besondere Schwierigkeit durchgehalten und die schweren Strapazen gut ertragen.

Am 12. Februar 1915 erhielt der Pat. in Polen einen russischen Gewehrschuß aus etwa 1400 m Entfernung im Laufgraben beim Kaffeeholen in die rechte Rückenseite. Er fiel vornüber, war nicht bewußtlos und kroch in den nächsten Unterstand. Dort öffnete er die

Kleider und sah die seitlich oberhalb des Nabels sitzende, wenig blutende Ausschüßöffnung. Eine Stunde nach der Verwundung wurde er nach der Verbandsstelle gebracht und trocken verbunden. Von dort kam er 3 Stunden darauf nach der Sanitätskompagnie, woselbst der durchgeblutete Verband gegen einen Jodverband gewechselt wurde. Hier blieb er bis zum 19. Februar. Er wurde die ersten 5 Tage nur rektal ernährt, erst später bekam er leichte Diät. Die Wunden zeigten gute Heilungstendenz, Fieber trat nicht auf, am 22. Februar spontan normaler Stuhlgang, keine Urinbeschwerden. Am 24. Februar wurde der Pat. mit einem Krankentransport auf die I. chirurgische Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses eingeliefert. Die Wunden der Ein- und Ausschüßöffnung heilten rasch zu.

Anfang März fiel dem behandelnden Arzte (Dr. Binz) eine starke braune Pigmentierung der Bauchhaut auf, für die sich eine äußere Ursache nicht nachweisen ließ. Die Vermutung eines Zusammenhangs zwischen Schußverletzung und der bald deutlicher werdenden Hautpigmentierung wurde wach, und die Möglichkeit eines beginnenden Morbus Addisonii wurde erörtert.

Zur Feststellung der Diagnose und der genauen klinischen Beobachtung wurde der Pat. auf die I. Innere Abteilung verlegt.

Status: Ziemlich kräftiger, großer Mann in mittlerem Ernährungszustand (75 kg Körpergewicht). Panniculus adiposus ist nur mäßig entwickelt. Die gesamte Muskulatur ist ein wenig schlaff. Einschüßöffnung am Rücken gelegen, halbhandbreit nach rechts von der Medianlinie, in der Höhe des 5. bis 6. Lendenwirbels, linsengroß. Ausschüßöffnung kleinhandbreit oberhalb des Nabels, ein wenig rechts von der Medianlinie, kleinpennigstückgroß, gleichfalls verschorft.

Die Bronzefärbung der Haut erstreckt sich über die ganze Unterbauchgegend hin und zieht sich hinauf bis zu den Mamilen. Diese selbst sind nicht besonders betroffen. Hier ist eine weniger gefärbte Zone; darüber bis hoch zum Hals hinaufreichend ungleichmäßige Färbung, mehr in diffusen Flecken in Erscheinung tretend. Dazwischen kleine Stellen mit Pigmentmangel ähnlich den Vitiligoflecken, so daß die Haut oberhalb der Mamilen ein leicht scheckiges, marmorartiges Aussehen hat. Diese Erscheinung zeigt sich mehr minder am ganzen Rücken, wo nur handbreit die Wirbelsäule entlang eine deutliche, gleichmäßige Bronzefärbung sichtbar ist. Erst von den Lendenwirbeln an wird die Pigmentationszone breit. Beide Axillarfalten sind nach vorn und hinten dunkel gefärbt, inmitten derselben dunklere Pigmentflecke und Stippchen. Die Genitalfalten haben die gleiche Farbe wie die Haut der Unterbauchgegend, während die Analfalten schwärzliches Aussehen zeigen. Die Pigmentationen reichen bis über handbreit unterhalb der Schenkelbeuge und lassen von da allmählich an Intensität nach. Die Medianseiten beider Arme sind fein braun gestrichelt. Das Gesicht ist verhältnismäßig wenig gedunkelt. Handteller, Fußsohlen sowie Nagelbett sind völlig frei. Die Pigmentierung reicht nur bis zur Umschlagstelle der Schleimhaut. Die Schleimhäute selbst sind bis jetzt frei geblieben.

Halsorgane: Pharyngitis lateralis hypertrophicans, adenoide Wucherungen.

Zähne: gut erhalten.

Drüsen: kleine, fühlbare Nackendrüsen.

Thorax: symmetrisch, stark gebaut.

Pulmones: Reine vesikuläre Atmung, normale Schallverhältnisse, Lungengrenzen sind an normaler Stelle und beiderseits gleich und gut verschieblich. — Pirquetsche Hautreaktion kaum angedeutet. Kein Sputum. Die Röntgenuntersuchung ergibt normale Lungenverhältnisse, es finden sich keine Zeichen für Tuberkulose. Eine Thymus persistens, worauf besonders geachtet wurde, war auch röntgenologisch nicht zu erkennen.

Cor: Nicht verbreitert; Töne vielleicht etwas leise, aber rein, kein besonderer Akzent. Puls: 81 in der Minute, regelmäßig, keine Ungleichmäßigkeiten in der Spannung, ein wenig weich und klein. Die bei der Aufnahme auf die Abteilung vorgenommene Blutdruckbestimmung betrug nach Riva-Rocci 62/102. Röntgenologisch: Herz abnorm klein. Es hat eine Breite von 10,5 cm, der Größe und Konstitution entsprechend gegen 13 cm. Aorta nicht besonders schmal und lang,

sie reicht bis zu dem 1. Rippenknorpel; die Breite beträgt 5,3 cm. Elektrokardiographisch: Mobiles Cor mit verkleinerter R- und vergrößerter S-Zacke. Auffallend geringe Höhe der Ausschläge. Der Hautwiderstand ist normal, 913 Ohm (Prof. Brandenburg).

Abdomen: Leichter Meteorismus, Leber nicht vergrößert, Milz nicht fühlbar. Auch beim tiefen Eindrücken ist in der rechten Nierengegend keine Schmerzempfindlichkeit festzustellen. Geringgradige Druckempfindlichkeit unterhalb der letzten Rippe rechterseits. Kein Stauungsschmerz der Wirbelsäule.

Nervensystem: Patellarreflex +, Achillessehnenreflex +, Bauch-Kremasterreflex +, Babinski negativ, Hirnnerven o. B. Leichter Tremor manum et linguae, kein deutlicher Dermo- graphismus. Pupillen +, rechte Lidspalte etwas weiter als linke. Adrenalin (Löwisches Mydriasis-Symptom) hat keine Einwirkung. Gesichtsfeld und Fundus normal, keine Pigmentationen. Die Sensibilität und der Temperatursinn intakt. Die motorische Kraft ist auf grobe Prüfung hin normal. Die elektrische Erregbarkeit ist in den linken Unterschenkeln quantitativ ein wenig herabgesetzt, in der übrigen Körpermuskulatur normal. Hervorzuheben ist die vom Pat. spontan häufig geäußerte, auffallend geringe Ausdauer der Muskelkraft und rasche Ermüdbarkeit ohne ausgesprochene Körperschwäche.

Die Intelligenzprüfung ergibt gutes Gedächtnis und Denkvermögen. Psychisch fällt eine gewisse Stumpfheit, Verdrießlichkeit und das Fehlen jeglicher Affektäußerung auf. Der Pat. ist unlustig und schlafst viel.

Der Appetit ist wechselnd. Stuhlgang normal, frei von Blut, keine Diarrhöen.

Die Magenfunktionsprüfung erweist normale Motilitätsverhältnisse. Die Sekretion ergibt: freie Salzsäure = 11, Gesamtazidität = 20, ein wenig Schleim. Nach Darreichung der Schmidtschen Probekost konnten im Stuhlgang vereinzelt Muskelkerne bei gut erhaltenem Muskelstreifung nachgewiesen werden. Der durch die Duodenalsondierung erhaltene Dünndarm- saft hatte normale Diastase, Trypsin- und Lipase-Werte. Dagegen war der Diastasewert im Urin erhöht: 125 (gegenüber dem Normalwert von 50). Der Diastasewert im Stuhl betrug 222.

Urin: Menge, spezifisches Gewicht normal, Reaktion schwach sauer. Eiweiß, Zucker, Urobilin, Urobilinogen, Gallenfarbstoff, Azeton, Azetessigsäure, Diaz. negativ. Indikan schwach vermehrt.

Die Wassermannsche Untersuchung im Blut ist negativ.

Von den drei klassischen Symptomen des Morbus Addisonii: bronzefarbige Pigmentierung der Haut, idiopathische Anämie mit Adynamie und Apathie und Störungen von seiten des Digestionstraktus, fand sich demnach bei unserem Pat. das erstgenannte am ausgesprochensten. Dieses war es ja auch, das zuerst die Aufmerksamkeit auf das Vorhandensein einer solchen Erkrankung lenkte. Subjektive Verdauungsbeschwerden hat der Pat. nicht gezeigt, dagegen sind die oben genannten Befunde der Magen- und Pankreasfunktionsprüfung bemerkenswert. Zeichen von Adynamie und Apathie finden sich in der leichten Ermüdbarkeit des sonst kräftigen Mannes und in seiner gedrückten und schwankenden Stimmung.

Ein dogmatisches Festhalten an der Symptomatrias der Addisonschen Krankheit kann aber nicht zu einer richtigen Beurteilung der abweichenden Typen führen. Zahlreiche Untersuchungen aus den letzten Jahren haben vielmehr ergeben, daß bei unzweifelhaften Addisonekrankungen noch eine ganze Reihe bisher unbekannter Störungen vorliegen, die man, wenn auch noch mit Vorsicht, zur Diagnosenstellung heranziehen kann. Von diesem Gesichtspunkt aus sind zur Klarstellung unseres Falles noch folgende Momente beachtenswert.

Erwähnen möchte ich zunächst kurz das Verhalten der Körpertemperatur.

Während Szymonowicz weder bei einseitiger noch bei doppelseitiger Nebennierenoperation eine wesentliche Veränderung der Temperatur nachweisen konnte, erwähnen andere Autoren, wie Langlois, eine starke Herabsetzung derselben, die mehr noch bei beiderseitiger als nach einseitiger Operation in Erscheinung trat.

In reinen Addisonfällen wird die Körpertemperatur für gewöhnlich normal gefunden, nicht selten jedoch ist sie, besonders in der Endphase der Erkrankung, abnorm niedrig. So beschreibt Chrostek einen Fall, bei dem ein von einer Nephrolithiasis ausgehender perinephritischer Abszeß auf die Nebennieren übergegriffen hatte und nach vorausgegangenem Fieber nunmehr Hypothermie von 36°, 34° bis 32° aufwies.

Dementsprechend fallen bei unserem Patienten wiederholt gemessene Temperaturen von 36° bis 36,8° auf. Über diesen Wert ging die Temperaturzahl während des ganzen Tages in der langen Beobachtungszeit nicht hinaus.

Von weit größerer Bedeutung erweisen sich die Beobachtungen über die Veränderungen am Blutgefäßsystem.

Die grundlegenden Versuche über die Blutdruckverhältnisse nach Exstirpation beider Nebennieren stellten Szymonowicz und Cybulski an. Sie fanden, daß die Entfernung beider Nebennieren eine ausgesprochene Herabsetzung des Blutdruckes hervorruft, daß dagegen die intravenöse Injektion der Nebennierenextrakte vor allem eine bedeutende Blutdrucksteigerung, Verlangsamung und Verstärkung der Herzaktion bedingt. Diese Wirkungen entstehen durch den Reiz des spezifischen Nebennierenstoffes auf die vasomotorischen Zentren der Vagi und Accelerantes.

Die blutdrucksteigernde Wirkung der Nebennierenextrakte bzw. die Herabsetzung des Blutdruckes durch Fortfall derselben ist seither von vielen Forschern bestätigt worden, so daß über diese Frage jetzt völlige Übereinstimmung herrscht. Über den Angriffspunkt derselben ist man heutzutage auf Grund von überzeugenden Versuchen Biedls u. a. an ausgeschnittenen überlebenden Organen — bei Durchströmung derselben mit Nebennierenextrakt enthaltendem Blut tritt eine hochgradige Kontraktion der Gefäße ein — zu der Überzeugung gekommen, daß derselbe in der Peripherie zu suchen sei.

Klinisch fanden Rolly und Oppermann einen normalen oder herabgesetzten Blutdruck, und ebenso geben die meisten andern Autoren bei Schilderung ihrer Fälle eine deutliche Blutdrucksenkung an. Auf Grund der Feststellung, daß sich der Blutdruck nach Injektion von Adrenalin hebt, schlägt Grünbaum vor, 3 Tage hintereinander Suprarenin zu injizieren. Steigt danach der Blutdruck um mehr als 10%, dann soll die Annahme einer Erkrankung der Nebenniere mit verminderter Sekretion derselben als sehr wahrscheinlich anzusehen sein.

Die Blutdruckverhältnisse bei unserem Patienten, die jede Woche kontrolliert wurden, ergaben im wesentlichen folgende Resultate:

Der Anfangsdruck betrug nach Riva-Rocci 62/102, allmählich sank derselbe auf 52/90, mithin besteht eine deutliche Herabsetzung. Wurden dem

Patienten 3 Tage hintereinander Adrenalininjektionen à 1 mg gemacht, so stieg der Druck von 52/89 vorher auf 62/96 danach. Dabei machten sich Beklemmungsgefühle am Herzen und Zittern in allen Gliedern bemerkbar, der Puls wurde unmittelbar nach erfolgter Einspritzung beschleunigter (von 63 auf 87 Schläge steigend).

Über das morphologische Verhalten des Blutbildes liegen gleichfalls Untersuchungen vor, die allerdings keine konstanten Befunde ergeben haben. Verschiedentlich wurde eine erhebliche Lymphozytose beobachtet.

Addison selbst faßte ja die von ihm beschriebene Erkrankung als Folge einer spezifischen Anämie auf und berichtete über Vermehrung der weißen Blutelemente. Nach Nothnagel dagegen ist die beim Addison so häufig konstatierte Anämie kein primäres Symptom desselben. Neusser fand bei zwei Fällen wesentliche Vermehrung der Lymphozyten bis 57% und eine leichte Erhöhung der eosinophilen Zellen bis über 5%. Ähnliche Befunde hat Julius Löwy mitgeteilt. Wiesel und Hedinger konnten bei ihren Studien über die engen Wechselbeziehungen zwischen dem chromaffinen und lymphatischen System eine Vermehrung der weißen Blutelemente in den meisten Fällen von Addison feststellen.

Mit diesen Ergebnissen stimmt der Blutbefund an unserem Patienten im wesentlichen überein. Ich registriere denselben, ohne daraus irgendwelche bindende Schlüsse zu ziehen:

Erythrozyten 3 900 000, Leukozyten 7300; Hämoglobin 75% (Sahli),
Färbeindex 0,95.

Blutausstrich: neutrophile multinukleäre Leukozyten 50%,
eosinophile multinukleäre Leukozyten 7%,
Große und kleine Lymphozyten 40%,
Übergangs- und Mastzellen 3%.

Keine Veränderung der roten Blutkörperchen; die Blutgerinnung bewegt sich noch innerhalb normaler Grenzen (9—14 Min.).

Zu diesen schon seit vielen Jahren bekannten Mitteilungen und Befunden über die Veränderungen am Gefäßsystem sind in jüngster Zeit Untersuchungen über den Stoffwechsel und die Pigmentationsvorgänge getreten, die vornehmlich in diagnostischer Hinsicht für den Morbus Addisonii von Bedeutung sind.

Über den Purinstoffwechsel.

Über den Gesamtstoffwechsel beim Addison haben nur wenige Forscher berichtet. Die Untersuchungen von Beutemüller und Stolzenberg ergaben, daß beim beginnenden Addison eine wesentliche Abweichung des Stoffwechsels von der Norm nicht besteht und daß bei Eiweißnahrung Stickstoff retiniert werden kann.

Wolf und Thacher fanden die Ausscheidung endogener Purinkörper vermindert und konnten in späteren Stadien der Erkrankung einen erheblichen Grad von Azidose feststellen. Fleischmann fand bei seinen Studien über Purinstoffwechsel und Drüsen mit innerer Sekretion, daß beim Hunde Adrenalin eine Steige-

rung des Stoffwechsels hervorruft. W. Falta sah durch Adrenalin eine mäßige Steigerung der Allantoinausscheidung beim Hunde, dabei eine wesentlich geringere der Harnsäure. Dagegen berichtet Eiselt über eine erhöhte Ausscheidung der Harnsäure und der übrigen N.-haltigen Substanzen beim Addison.

Auch unser Patient wurde einem exakten Purinstoffwechsel unterworfen:

Vor Einsetzen des wirklichen Versuches durch Verfütterung einer praktisch purinfreien Diät über mehrere Tage hin wurde versucht, den Spiegel der Gesamtharnsäureausscheidung dem der endogenen Harnsäure nahezubringen. Dann wurde in Vor-, Versuchs- und Nachperiode der Urin je zweier Tage gesammelt und untersucht, die Belastung in Gestalt von 10 g Hefenukleinsaures Natrium wurde in 4 Portionen à 2,5 g über 2 Tage — also am 3. und 4. Tage — verteilt dem Kranken zugeführt. Bei dieser Versuchsanordnung erhält man unter normalen Verhältnissen folgende Werte:

- I. 1. und 2. Tag ca. 0,6—0,9 g.
- II. 3. und 4. Tag ca. 1,4—1,6 g (Belastung).
- III. 5. und 6. Tag ca. 0,6—0,9 g.

Die Werte bei unserm Patienten waren folgende¹⁾:

- I. Periode (1. + 2. Tag) = 1,22 g.
- II. Periode (3. + 4. Tag) = 1,65 g (Belastung).
- III. Periode (5. + 6. Tag) = 1,35 g.
- IV. Periode (7. + 8. Tag) = 1,23 g.

Dem Ausfalle dieses Versuches entsprechend fanden wir demnach eine Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Eiselt, einen hohen Wert der endogenen Harnsäurekurve sowie eine Retention und Verschleppung der exogenen Harnsäure über mehrere Tage hin.

Zur Erklärung dieses Befundes kann ich mich nur vermutungsweise äußern: Ich nehme an, daß ein abnorm gesteigerter Abbau der freien Nukleinsubstanzen und der gebundenen Nukleinsäuren eintritt und damit die Ausscheidung der endogenen Harnsäure erhöht ist. In welchem inneren Zusammenhang aber diese Erscheinung mit dem Morbus Addisonii steht — vielleicht handelt es sich um einen toxogenen Eiweißstoffwechsel mit allmählichem Abbau und Zerfall — läßt sich nicht mit Sicherheit sagen.

Über den Kohlenhydratstoffwechsel.

Interessanter und fruchtbringender vor allem in diagnostischer Hinsicht sind die Untersuchungen über den Kohlenhydratstoffwechsel beim Addison, über den in neuerer Zeit einige wenige Forscher berichtet haben.

Schur und Wiesel nehmen einen innigen Zusammenhang zwischen Muskelaktivität und Nebennierenfunktion auf Grund ihrer Beobachtungen an, daß das

¹⁾ Die sämtlichen chemischen Untersuchungen wurden im chemischen Institut des Rudolf-Virchow-Krankenhauses (Prof. W. Loeb) von Herrn Dr. Gutmann ausgeführt.

Adrenalin der Nebenniere bei angestrengter körperlicher Tätigkeit geringer wird bzw. ganz schwindet. Die Aufgabe der Nebennieren besteht demnach darin, ständig Suprarenin an das Blut abzugeben, das seinerseits die Wirkung hat, Zucker zur Ernährung der Muskulatur zu mobilisieren. Daher kommt es bei Ausfall dieser Nebennierenfunktion, also bei dadurch bedingter mangelhafter Zuckermobilisation und -zufuhr, zur Adynamie, zur Muskelschwäche. Andrerseits macht, wie zahlreiche Versuche beweisen, Zuckerzufuhr ermüdet Muskeln leistungsfähiger.

Die Vermutung, daß bei intensiver Muskeltätigkeit der Blutzuckerwert absinkt, wurde auch tatsächlich durch Weiland bestätigt gefunden. Endlich war auf Grund dieser Überlegungen und Experimente beim Ausfall des zuckermobilisierenden Sekretes, des Adrenalins, auch auf einen tiefen Stand des Blutzucker- spiegels zu rechnen.

Über diese Frage haben die Untersuchungen von O. Porges über die Blutzuckerhöhe beim Morbus Addisonii und bei nebennierenlosen Hunden Klärung gebracht.

Er fand, daß der Blutzuckerwert nach Exstirpation beider Nebennieren beim Hunde allmählich auf unternormale Werte sinkt, bis er nur mehr einen Bruchteil der Norm beträgt. Bei einem Tiere wies derselbe Autor 4 Stunden nach der Operation nur noch Spuren reduzierender Substanz im Blute nach. Der Zuckerstich Claude Bernards bleibt alsdann wirkungslos, während es bekanntlich bei Funktionstüchtigkeit des chromaffinen Systems durch denselben infolge von Reizwirkung auf die Nebennieren oder auf die ihre Funktion beherrschenden Sympathikusstränge zur Massenausschüttung ihres spezifischen Sekretes ins Blut und dadurch zur Suprareninlykosurie kommt.

Bei der Addisonschen Krankheit selbst fand P. durchweg Blutzuckerwerte, die unter dem Mittelwerte der Norm liegen, wobei die von Stern und Liefmann angegebenen Normalzahlen 0,07—0,09 zugrunde gelegt wurden.

Diesen Befund der Hypoglykämie hat Porges als einen für Addison charakteristischen hingestellt; er verlangt die Heranziehung des Blutzuckerwertes zur Diagnose dieser Erkrankung.

Weitere auf seine Veranlassung in dieser Richtung hin unternommene Untersuchungen Bernsteins an 4 Fällen ergaben Durchschnittswerte von 0,067%.

Bestätigt wurden diese Angaben auch von Forschbach und Severin; sie sahen in einem Falle den tiefen Wert von 0,012%. Rolly und Oppermann fanden bei zwei Fällen einmal eine normale Blutzuckerzahl und beim andern Mal einen niedrigen Blutzuckerspiegel.

Die frühere Annahme, daß die Hypoglykämie beim Morbus Addisonii durch den dieser Krankheit eigentümlichen Schwächezustand und durch eine infolge des herabgesetzten Blutdruckes mangelhafte Durchblutung der zuckerbildenden Ge webe, wie Leber und Muskulatur, zustande käme, wird durch folgende Tatsachen widerlegt:

Fälle von schwerer Kachexie und hochgradiger Körperschwäche bei Karzinom

und Tuberkulose mit niedrigem Blutdruck haben normalen Blutzucker. So beschreibt Porges einen Fall von Peritonealtuberkulose mit einem Blutdruck von 60 mg Hg und einem übernormalen Blutzuckerwert von 0,104%.

Und anderseits sind einige Fälle von Addison bekannt, die durchaus normale Blutdruckverhältnisse aufwiesen und doch einen tiefen Blutzuckerspiegel hatten.

Nach neueren, auf diese Fragen gerichteten Untersuchungen scheint die Hypoglykämie während der Muskelmüdigkeit auf einer Erschöpfung des Vorrates an Leberglykogen zu beruhen.

Über die Art und Weise, wie der Glykogenabbau in der Leber vor sich geht, ist heutigentags nichts Sichereres zu sagen. Man weiß, daß die Ausschaltung bzw. eine Hypofunktion der Nebennieren ein völliges Sistieren oder eine Herabsetzung der Neubildung von Kohlenhydraten im Organismus mit sich bringt. Dadurch wird der allmähliche Glykogenschwund hervorgerufen, nachdem die disponiblen Kohlenhydratbestände aufgezehrt sind.

Bei nebennierenlosen Hunden hat auch in der Tat Porges den Glykogenvorrat reduziert gefunden.

v. Noorden und seine Schule nehmen an, daß das chromaffine System, dessen Hauptrepräsentanten die Nebennieren mit ihrem Produkt Adrenalin sind, die diastatischen Prozesse, d. h. Zuckerbildung aus Glykogen, fördern. Bei Insuffizienz der Nebennieren, also beim Morbus Addisonii, muß es sonach zur Hypoglykämie kommen.

Es ist ferner die Ansicht ausgesprochen worden, daß die Nebennieren den Zuckerstoffwechsel auf dem Umwege über das Pankreas beeinflussen.

Vor allem sind es Eppinger, Falta und Rudinger, welche die eigenartigen Beziehungen des chromaffinen Systems mit den Nebennieren zu den Drüsen ohne Ausführungsgang und ihr Verhältnis zum Kohlenhydratstoffwechsel studiert haben. Sie schreiben der Wechselwirkung der innersekretorischen Drüsen einen regulatorischen Einfluß auf den normalen Stoffwechsel zu und stellen dabei das chromaffine System, die Thymusdrüse und das Pankreas einander gegenüber.

Die innere Sekretion des Pankreas veranlaßt Glykogenbildung aus Zucker, Fettbildung aus Glykogen. Diese Pankreaswirkung wird nun normalerweise durch das Adrenalin, dem bekanntermaßen durch eine Reizwirkung auf die sympathischen Nervenendigungen in der Leber und eine damit hervorgerufene Ausschüttung des Leberglykogens in den Kreislauf eine zur Glykosurie und Hyperglykämie führende Wirkung zukommt, derartig gleichgemacht, daß ein konstantes Blutzuckerniveau und ein gewisses Kohlenhydratreservoir vorhanden ist. Fällt nun, z. B. beim Addison, der Adrenaleineinfluß fort, oder ist er weniger intensiv, so kommt es zu einer relativen Überfunktion des Pankreas. Das nun abnorm reichlich vorhandene Pankreassekret verwandelt den Glykogenbestand in Fett.

Eine Stütze für diese Theorie liefert Porges, der bei nebennierenextirpierten Hunden verfettete Lebern fand.

Interessant und wichtig für die Frage des gesamten Kohlenhydratstoffwechsels

beim Morbus Addisoni sind fernerhin die Untersuchungen über die alimentäre Glykosurie.

Beim Morbus Addisoni wurde bei alimentären Prüfungen von mehreren Autoren übereinstimmend eine Erhöhung der Kohlenhydrattoleranzgrenze gefunden. Im Gegensatz zu der beim Addison ausbleibenden Glykosurie nach Aufnahme größerer Kohlenhydratmengen ergibt die Blutuntersuchung unter diesen Bedingungen nicht selten eine Erhöhung des Blutzuckerwertes.

Porges gibt einen Fall an, bei dem er nüchtern 200 g Traubenzucker, tagsüber dann Haferkost, abends wiederum 200 g Traubenzucker gab, ohne daß sich eine Glykosurie einstellte. Er beschreibt zwei Fälle, wo selbst 300 g Dextrose keinen Erfolg hatten. Auch 100 g Traubenzucker + 1 mg Adrenalin riefen keine Zuckerausscheidung hervor.

So sahen Förschbach und Severin in zwei Fällen nach 100 g Traubenzucker, ebenso auch nach Injektion von 1 mg Adrenalin keine Glykosurie auftreten. Dagegen konnten sie in beiden Fällen einen hohen Anstieg des Blutzuckerwertes bis weit über die Norm — in einem Falle von 0,029% auf 0,112% — feststellen.

Pollack fand bei einem Patienten selbst bei Einspritzung von 1,5—2 mg Adrenalin keine Glykosurie; diese trat erst bei gleichzeitiger Glykosezufuhr auf. Die gleiche Dosis rief bei normalen Versuchspersonen regelmäßig Zuckerausscheidung im Urin hervor.

Auch Eppinger, Falta und Rüdinger bestätigen das Ausbleiben der Glykosurie nach Injektion von 1—2 mg Adrenalin sowie die erhöhte Kohlenhydrattoleranz.

Wie diese Befunde zu erklären sind, ist ungewiß. Vielleicht ist bei verminderter Tätigkeit des chromaffinen Systems das Glykogenaufspeicherungsvermögen der Leber erhöht, vielleicht bedarf es bei dem Darniederliegen des Kohlenhydratstoffwechsels beim Addison eines viel schwereren Anstoßes als beim normalen Menschen, bis es zur Glykosurie kommt.

Jedenfalls sind unsere durch Tatsachen begründeten Kenntnisse über diese Fragen so gering, daß es völlig müßig wäre, sich weiter in Hypothesen zu ergehen.

Die in dem vorliegenden Falle gewonnenen Werte stimmen, wie die umstehende Tabelle ergibt, im wesentlichen mit den Befunden der genannten Autoren überein.

In der Veränderung des Kohlenhydratstoffwechsels, die sich in einer Hypoglykämie und einer erhöhten Kohlenhydrattoleranz dokumentiert, scheint demnach in der Tat ein für die Diagnose des Addison wichtiges Moment vorzuliegen.

Nach diesen Prüfungen des Kohlenhydratstoffwechsels habe ich noch eine Untersuchung über die Wirkung des Phlorizins vorgenommen.

Die Phlorizinglykosurie wird heute von den meisten Autoren so aufgefaßt, daß das Phlorizin sich mit Zucker paart, der durch seinen Einfluß auf die Nierenzellen aus einem im Blut zirkulierenden Stoffe abgespalten wird und in den Harn übertritt. Auf diese Weise wird dauernd Zucker dem Blute entzogen. Infolge des feinen Regulierungsmechanismus der Gewebe wird aber immer Zucker von ihnen

		Blutzuckerwert bei gemischter Diät	Harnzucker
15. V.	Nüchtern	0,0599%	0.
21. V.	Nüchtern	0,061% im Serum bestimmt	0.
	1 Std. nach 1 mg Epirenan	0,182%	0.
29. V.	Nüchtern.	0,048%!	0.
	1 Std. nach 100 g Dextrose	0,105%	0.
4. VI.	Nach 180 g Dextrose	0,158%	0!
12. VI.	Nach 210 g Dextrose	—	0!
3. VIII.	Nüchtern	0,0544%	0.
	Nach 200 g Weißbrot	0,149%	0!
10. X.	2 mg Epirenan	—	Spuren von Saccharum. Im ganzen 0,48 g ausgeschieden.

produziert, so daß die Blutzuckerwerte auch beim schweren Phlorizin-Diabetes normal sind oder nur wenig unter die Norm sinken. Auf diese wichtige Tatsache hat schon v. Mering hingewiesen und besonders betont, daß der Zucker nicht allein dem Glykogen entstammen kann, sondern daß auch, wofür besonders neuere experimentelle Studien beim Phlorizindiabetes Beweise liefern, die Eiweißkörper bzw. ihre Aminosäuren in hervorragendem Maße an der intermediären Zuckerbildung — durch extrahepatische Kolenhydratsynthese — beteiligt sind. Die Fette spielen dabei nur eine untergeordnete Rolle.

Die Ursache der Phlorizinglykosurie ist in die Nierenelemente verlegt worden, die unter dem Reiz des Phlorizins den Abfluß des Zuckers begünstigen.

In neuerer Zeit nimmt man an — freilich ohne direkte experimentelle Grundlagen zu haben —, daß die nötige Mobilisierung der Kohlenhydratkomplexe durch das chromaffine System bzw. das Adrenalin in die Wege geleitet wird. Sonach müßte bei Fortfall oder Insuffizienz dieser Einwirkung, also beim Morbus Addisonii, der Nachschub von Zucker zu den Geweben sistieren und die Wirkung des Phlorizins wesentlich verändert sein.

O. Schwarz fand die glykosurische Phlorizinwirkung bei nebennierenlosen Ratten vollkommen erhalten.

Eppinger, Falta und Rüdinger sahen bei entnebennierten Hunden nach Injektion von Phlorizin nur eine geringfügige Glykosurie auftreten.

Untersuchungen über die Wirkungsweise des Phlorizins bei der Addisonschen Krankheit liegen bisher nicht vor.

Dem Patienten wurden 1,5 ccm 1% Phlorizinzlösung nach der Mittagsmahlzeit subkutan injiziert und während der folgenden Stunden bis zur Beendigung des Versuches sehr mäßige Kohlenhydratmengen in Form von Himbeerlimonade gereicht. Die Urinproben, stündlich gesammelt, ergaben:

$$\begin{aligned}
 \text{I. } 135 \text{ ccm} & : 1,6\% = 2,16 \text{ g Sach.} \\
 \text{II. } 250 \text{ "} & : 0,48\% = 1,2 \text{ g } \\
 \text{III. } 510 \text{ "} & : 0,12\% = 0,612 \text{ g } \\
 \text{IV. } 490 \text{ "} & : 0\% \\
 \text{V. } 120 \text{ "} & : 0\%
 \end{aligned}$$

Es wurden demnach 3,97 g Sacch. ausgeschieden, ein Wert, wie wir ihn bei dieser Versuchsanordnung auch bei gesunden Menschen finden.

Auffällig ist hierbei nur, daß die Ausscheidungskurve mit einer steilen Zacke einsetzt, während, wie die Untersuchungen von M. Cohn und H. Peiser in unserem Krankenhouse zeigen, beim Normalen die Grammkurve äußerst flach verläuft. Eine steile Zacke fanden sie beim Hyperthyreoidismus mit vermehrter Zuckerausscheidung bis 25 g. Der Blutzuckerwert war hierbei normal.

Dies letztere bestätigt auch Umber, der einen Fall von Hyperthyreoidismus mit einer nach Injektion von 0,015 Phlorizin hervorgerufenen, 3 Wochen andauernden Glykosurie erwähnt, bei dem selbst bei abundanten Kohlenhydratzufuhr der Blutzucker nur 0,08% betrug.

Die Untersuchung des Blutzuckers nach Injektion von 1 cem 1% Phlorizin ergab in unserem Falle den unerwartet hohen Wert von 0,101%.

Die Erklärung dieses Phlorizinversuches ist schwer.

Ob dabei eine leichte Disponibilität des Glykogens eine Rolle spielt oder die durch das Phlorizin gereizten Nierelemente einen Zuckerüberschuß bewirken und ihn ans Blut abgeben, wären nur Mutmaßungen.

Jedenfalls ließ sich keine Läsion der Nieren in unserem Falle nachweisen, die etwa einen Abtransport überschüssigen Zuckers in den Urin hätte hindern und damit den Blutzuckerspiegel hätte erhöhen können.

Die Prüfungen der Nierenfunktion bei unserem Patienten ergaben folgende Befunde:

1. Chlortoleranzbestimmung: Nachdem der Patient durch Verabreichung einer kochsalzarmen, stets gleiche Mengen NaCl enthaltenden Nahrung auf einen gleichen Kochsalzstoffwechsel gebracht war, wurden ihm 15 g NaCl innerhalb von 2 Tagen als Belastung gereicht. Er schied dasselbe in normaler Zeit aus:

I. Tag	= 9,8	NaCl.
II. "	= 14,9	"
III. "	= 17,7	"
IV. "	= 10,9	"
V. "	= 10,0	"

2. Jodkaliprobe: Der Patient erhielt 0,75 g JK gelöst per os. Zweistündliche Urinproben wurden aufgefangen und untersucht. Die nach Sandow ausgeführte Jdbestimmung im Urin zeigte bereits nach 43 Stunden ein negatives Ergebnis.

3. Milchzuckerprobe (C. R. Schlayer): Es wurden intravenös 2 g Milchzucker gelöst injiziert.

Zu dieser Prüfung benutzen wir seit einiger Zeit mit Erfolg Renovaskulin, ein Präparat von 20 ccm 10% steriler Milchzuckerlösung, die nach den Angaben und unter Kontrolle von Prof. Wechselmann hergestellt wird.

Die Milchzuckerausscheidung war nach 4 Stunden bereits beendet.

4. Der Reststickstoffgehalt im Blutserum hatte die Höhe von 56 mg %. Eiweiß war im Urin nicht vorhanden, der Sedimentbefund war normal.

Diese Untersuchungen über den Kohlenhydratstoffwechsel beim Morbus Addisonii verdienen demnach zweifellos volle Beachtung und werden fürderhin für die Diagnose verwandt werden müssen. Die Anzahl der diesbezüglichen Mitteilungen ist allerdings vorderhand so gering, daß erst weitere Beobachtungen abgewartet werden müssen, um über ihren diagnostischen Wert endgültig urteilen zu können.

Über die Pigmentationsvorgänge der Haut.

Das klinisch hervorstechendste Symptom des Addison ist von alters her die Hyperpigmentation der Haut, die ja der Krankheit auch den Namen „bronzed skin“ gegeben hat.

Die mikroskopische Untersuchung eines der Bauchhaut entnommenen Hautstückchens unseres Patienten ergab deutliche Pigmentvermehrung gelbbrauner Farbe in perinuklearer Anordnung. Dasselbe war körnig, lag hauptsächlich im Rete Malpighii und zeigte keine Eisenreaktion. Im Bindegewebe war es gegenüber der Norm nicht vermehrt.

Um nun festzustellen, ob die Haut des Patienten auch auf äußere Reize hin mit einer verstärkten Pigmentierung reagiere, bestrahlte ein Kollege von der dermatologischen Abteilung unseres Krankenhauses (Dr. W. Fischer) eine nicht sehr veränderte Stelle am Rücken mit Kromayers Quarzlampe (1. Minute angedrückt). Nach dem Abklingen der Dermatitis trat in der Tat entsprechend dem belichteten Bezirk eine intensive, allmählich sich verstärkende, dunkelbraune Verfärbung auf, die noch jetzt nach 7 Monaten deutlich zu sehen ist.

Angeregt wurde F. zu diesem Versuche durch eine schon mehrere Jahre zurückliegende Beobachtung, daß bei einem Tuberkulösen mit ausgedehnter, fleckförmiger Dermatomykose des Rumpfes spontan eine monatelang anhaltende, tiefbraune Pigmentierung der erkrankten Partien eintrat. Bei diesem Patienten konnten damals durch Quarzlampenbestrahlung und durch andere entzündungserregende Mittel experimentell ebenfalls langanhaltende Pigmentierungen hervorgerufen werden. Bei diesem Kranken hatte schließlich nach dem Tode die Autopsie eine ausgedehnte tuberkulöse Verkäsung der Nebennieren ergeben, so daß augenscheinlich ein Zusammenhang zwischen vermehrter Pigmentbildung und einer Störung der Nebennierenfunktion vorlag, ohne daß es allerdings zu einer spontanen Pigmentvermehrung in der Haut gekommen war.

Aus diesem Versuche — was durch die Bearbeitung weiteren Materials sichergestellt werden müßte — scheint sich zu ergeben, daß bei Nebennierenschädigungen die Haut auf äußere, die Pigmentationsbildung erfahrungsgemäß anregende Reize mit einer über die Norm hinausgehenden, intensiven Hyperpigmentierung antwortet.

Dieses auffällige Phänomen bedeutet, wie in diesem Falle, vielleicht eine Bereicherung unserer diagnostischen Hilfsmittel.

Noch auf einem andern Wege hat man in letzter Zeit versucht, dem Problem des Addison näher zu kommen, indem man die dabei auftretenden Pigmentationsvorgänge biologisch zu ergründen versuchte.

Diese Arbeiten basieren in erster Linie auf den Studien Wentschers, der feststellen konnte, daß die vom Körper losgelöste, überlebende Epidermis unter günstigen Bedingungen eine Zeitlang ihre vitalen Eigenschaften beibehält.

Meirowski beschäftigte sich nun insonderheit mit der Frage der selbständigen Pigmentbildung an freier Haut und konstatierte eine starke Nachpigmentierung derselben unter Hitzewirkung (Paraffinschrank 56,6°). Später hatte er Gelegenheit, die Haut eines an Addisonscher Krankheit Verstorbenen nach der gleichen Methode zu prüfen. Er fand dabei einen bemerkenswerten Unterschied gegenüber der Norm, indem die Addisonhaut noch nach 5 Tagen post mortem eine starke Nachpigmentierung aufwies, während die normale Haut unter gleichen Versuchsbedingungen nach 34 Stunden keine Veränderungen mehr zeigte.

Diese postmortale Pigmentbildung erklärt M. durch autolytische Prozesse, indem auf wohl aus den Nukleolen stammende aromatische Eiweißsubstanzen — sogenannte farblose Propigmente — oxydative Fermente, unter anderem die sogenannten Tyrosinasen, einwirken.

Solche Oxydasen sind in vielen pflanzlichen und tierischen Geweben nachgewiesen worden.

So fand beispielsweise Meirowski in der menschlichen Haut Oxydasen, die Suprarenin zu Farbstoffen umwandeln.

Dieselben Beobachtungen hat auch, unabhängig davon, v. Fürth mitgeteilt.

Halle erklärt Adrenalin für einen aus dem Tyrosin über die Stufe des p.-Oxyphenyläthylamin entstandenen Stoff und bringt somit seine Entstehung gleichfalls mit Eiweißspaltungsprozessen in Verbindung.

Später hat Neuberg gezeigt, daß ein aus einem melanotischen Tumor gewonnenes Ferment auf Suprarenin im Sinne einer Farbstoffbildung einwirkt.

Es liegt nach diesen Beobachtungen mithin recht nahe, an enge, regulatorische Beziehungen zwischen Nebennierenfunktion und Hautpigmentation zu denken.

Möglicherweise werden die Eiweißspaltungsprodukte der gesamten Epidermis — insonderheit Tyrosinderivate — in den Organismus geschafft und dort verarbeitet.

Man vermutet, daß diese Stoffe, Vorstufen des Suprarenins, in der äußeren und inneren Rinde der Nebenniere oxydiert, dann in dem reduzierenden Mark zu dem farblosen Adrenalin umgewandelt werden. Bei Regulationsausfall der Nebennieren muß es daher zu einer Anhäufung dieser Eiweißspaltungsprodukte in der Haut oder Schleimhaut kommen, die nun einer oxydativen Umwandlung in „Melanin“ unterliegen.

Für diese Theorie sprechen auch die Königsteinschen Untersuchungen an entnephritisierten Hunden, der bei solchen nach der Methode Meirowskis eine gesteigerte Pigmentationsfähigkeit feststellte, während beim gesunden Tiere die Pigmentvermehrung nur gering war. Umgekehrt blieb dieses Phänomen der Hyperpigmentation aus, wenn den entnephritisierten Hunden intravenöse Adrenalin-injektionen gemacht wurden.

Seine Angaben sind seither von Biedl bestätigt worden; sie zeigen aufs deut-

lichste ein Abhängigkeitsverhältnis zwischen Hautpigmentation und Nebennierenfunktion.

Die Versuche Meirowskis hat Bittorf in jüngster Zeit fortgesetzt, indem er vom subkutanen Gewebe befreite, blutfrei gewaschene, wenig pigmentierte Addisonhaut — 24 Stunden post mortem — in Lösungen von Adrenalin, Tyrosin, Resorzin, Naphthol, 5% Sodalösung, physiologische Kochsalzlösung brachte und sie der Einwirkung des Wärmeschrankes bei 37° überließ. Zur Kontrolle wurde die Haut eines gleichartig pigmentierten, gesunden Menschen in derselben Weise behandelt.

Bittorf ging bei diesem Versuche wohl von der Überlegung aus, daß die Produkte, welche zur Pigmentbildung führen, eine chemische Verwandtschaft zum Adrenalin und Tyrosin haben, so daß es also bei vermehrtem Vorhandensein von Propigmenten in der Haut des Addison durch die Anwesenheit dieser Stoffe leichter zu schnellerer und intensiverer Pigmentbildung in derselben kommen muß.

Er fand nun in der Tat unter diesen Bedingungen eine erheblichere und raschere Pigmentation bei der Addisonhaut als bei der Kontrollhaut. Besonders deutlich tritt dies zutage bei der Haut in Adrenalin- und Tyrosinlösung, erheblich geringer bei Anwendung von Resorzin und Naphthol; die Hautstückchen in Soda- und physiologischer Kochsalzlösung waren kaum verändert. Dabei verfärbte sich die Adrenalinflüssigkeit rotbraun.

Mikroskopisch betraf die Dunkelung vorwiegend das Epithel, während das subkutane Gewebe nur wenig betroffen war. Die Wanderzellen waren nicht vermehrt und nicht pigmentreicher als vorher.

Diese erheblich gesteigerte Farbstoffbildung bei der Addisonhaut aus Adrenalin- und Tyrosinlösung erklärt Bittorf durch einen vermehrten Gehalt an Oxydasen und Tyrosinasen, zu denen bei Wegfall oder Störung der Nebennierenfunktion noch reichliche, besonders oxydable Substanzen kommen.

Mithin ist die Hyperpigmentierung bei diesem Versuche ein Zeichen von Insuffizienz der Nebennieren.

In der gleichen Weise unterwarf ich nun mehrere dem Patienten entnommene kleine Hautstückchen von der Unterbauchseite den Versuchsanordnungen Meirowskis und Bittorfs. Als Kontrolle benutzte ich Haut von einem gesunden, dunkelbrünetten Manne von der entsprechenden Körperstelle.

Die recht flachen, mit sehr wenig subkutanem Gewebe behafteten Hautschnitte wurden durch 5ständiges Ausspülen und Schütteln entblutet und dann den Versuchen unterworfen.

Die mikroskopische Untersuchung der in Adrenalin- und Tyrosinlösung gelegten Hautstückchen zeigte, daß die Farbveränderung und Pigmentablagerung fast ausschließlich im Epithel saß. Die Zellage der Rete Malpighii-Schicht hat infolge der Anhäufung der Farbkörnchen ein dunkelbraunes Aussehen. Das subkutane Gewebe weist ganz vereinzelt schwach tingierte Fleckchen auf. (Siehe Abbildung!)

Der Ausfall dieser Untersuchungen am Lebenden, die hier zum ersten Male

A.

Haut des Kranken.

Kontrollhaut.

	Nach Std.	Brutschrank 36,5° C.	Paraffinschrank 57° C.	36,5° C.	57° C.
Physiol. NaCl- Lösung	4	Unverändert.	Kaum gebräunt +?	Unverändert.	Unverändert.
	20	Kaum dunkler + —	Deutlich braungrau ++	Unverändert.	Kaum dunkler + —
	48	Schwach gebräunt + ?	Schwärzlich braun +++	Unverändert.	Leichte Dunkelung ins Bräunliche +

B.

Haut des Kranken.

Kontrollhaut.

	Nach Std.	Wärmeschrank 36,5 C.	36,5 C.
Adrenalin- Lösung $\frac{1}{1000}$	4	Deutliches Dunkeln der Haut. Flüssigkeit rosa +	Unverändert.
	20	Graubraun mit deutlichem Epithelsaum +++ Flüssigkeit rötlich.	Dunkeln der Haut + ?
	48	Braunschwarze Färbung ++++ Flüssigkeit rötlichbraun.	Graubräunliche Färbung + Flüssigkeit rosa.
Adrenalin $\frac{1}{50000}$	4	Kaum Veränderung + —	Unverändert.
	20	Deutliches Dunkeln + + Flüssigkeit zartrosa.	Unverändert.
	48	Braunfärbung + + Flüssigkeit rosa.	Undeutliche Dunkelung + ? Flüssigkeit zartrosa.
Adrenalin $\frac{1}{100000}$	4	Unverändert.	Unverändert.
	20	Dunklerwerden +	Unverändert.
	48	Geringgradige Zunahme + Flüssigkeit zartrosa.	Unverändert.
Tyrosin- Lösung, schwach alkalisch	4	Braune Farbe + +	Geringe Dunkelung + ?
	20	Grauschwärzlich + + +	Deutliches Dunkeln +
	48	Geringgradige Zunahme +++	Bräunliche Färbung + (+)
Sodalös. 5%	4	Unverändert.	Unverändert.
	20	Geringe Nachdunkelung + ?	Unverändert.
	8	Gleich 20 Std. + ?	Unverändert.

ausgeführt wurden, entspricht den Ergebnissen von Meirowski und Bittorf an der Leichenhaut und bildet somit eine Bestätigung der Befunde dieser Autoren auch intra vitam.

Diese Experimente sind wohl geeignet, eine Rolle für die Diagnostik eines Morbus Addisonii zu spielen, und stellen vielleicht einen gewissen Fortschritt unserer Kenntnis in bezug auf die Pathogenese der Bronzehaut dar.

In unserem speziellen vorliegenden Falle bilden sie jedenfalls eine weitere Stütze für die Annahme des Zusammenhanges der auffälligen, progredienten Hautpigmentierung mit der Schußverletzung der rechten Nebennierengegend.

Fassen wir alle diese Befunde zusammen, so läßt sich wohl — wenigstens mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit — annehmen, daß es sich in

unserem Falle um einen infolge von Trauma entstandenen Symptomenkomplex handelt, der dem des Morbus Addisonii entspricht. Jedenfalls entwickelte sich in direktem unmittelbaren Anschluß an die Schußverletzung bei dem früher völlig gesunden Manne das gezeichnete Krankheitsbild.

Damit ergänzt dieser Fall die oben erwähnten Mitteilungen von Borrmann und Riemann, und es erlaubt wohl die bis jetzt einzigartige Entstehungsweise des vorliegenden Symptomenkomplexes durch Schußverletzung in die Nebennierengegend den einwandfreien Schluß, daß es in der Tat einen traumatischen Addison gibt.

Welche pathologisch-anatomischen Veränderungen diesem Addison zugrunde liegen, läßt sich natürlich nur vermutungsweise sagen: es dürfte sich wahrscheinlich um Blutungen in die rechte Nebenniere handeln, die — ähnlich wie es bei den unter dem Namen der Nebennierenapoplexie bekannten Fällen vorkommt — zu Destruktionen des Organs führen können. Heilungsvorgänge in Form von Resorption und Bindegewebsneubildung pflegen sich dem anzuschließen.

Bei der Eigenart der Verletzung durch den raschen Durchtritt eines Gewehrgeschosses durch die Nebenniere kann mit einer verhältnismäßig geringgradigen Gewebsstörung derselben und damit nur einem Teilausfall ihrer Funktion gerechnet werden. Ein Stillstand des Prozesses oder gar eine relative Ausheilung wäre wohl möglich, wenn auch jetzt bei der Ausgeprägtheit des Symptomenkomplexes nach so kurzer Krankheitsdauer die Prognose immerhin zweifelhaft ist.

Bei der hohen Bedeutung des ursächlichen Zusammenhangs von Trauma und inneren Krankheiten ist die vorliegende Beobachtung von Morbus Addisonii auf traumatischer Grundlage von einem bedeutungsvollen Wert, vor allem auch in medizinisch-forensischem Sinne.

Literatur.

1. Lewin, Annalen der Charité, 10. u. 17. Bd. — 2. Schmey, Über traumat. Entstehung des Morb. Addis. Allg. med. Ztlzg. 1896. — 3. Stern, Über traumat. Entstehung innerer Krankheiten. — 4. Borrmann, Arch. f. klin. Med. 1906. Ein Fall von Morb. Add. infolge entzündlich hyperplastischer Wucherung beider Nebennieren auf traumat. Grundlage. — 5. Riemann, Über einen Fall von Add.-Krankheit nach Trauma. Inaug.-Diss., München 1913. — 6. Nothnagel, Pathologie u. Therapie Bd. XVIII, 1909. — 7. Rolly, Fr., und Oppermann, Fr., Biochem. Ztschr. 48, S. 471—479. — 8. Löwy, J., Zur Kenntnis des Morb. Add. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 110, 1913. — 9. Münzer, E., Klinische Betrachtungen zur Lehre von den Erkrankungen der Nebenniere bzw. des chromaffinen Systems. Med. Klin. 1910, Nr. 24. — 10. Eiselt, R., Beitrag zu Stoffwechseluntersuchungen beim Morb. Add. Ztschr. f. klin. Med. 69, 1910. — 11. Schur u. Wieselt, Wiener klin. Wschr. 1907, S. 1202. — 12. Fleischmann, Kongreß f. innere Med. Wiesbaden, April 1914. — 13. Falta, W., Ztschr. f. experim. Path. u. Ther. Bd. 15, H. 2. — 14. Weiland, D. Arch. f. klin. Med. Bd. 92, 1908. — 15. Porges, O., Ztschr. f. klin. Med. Bd. 69, 1910 und Bd. 70, 1910. — 16. Liefmann u. Stern, Bioch. Ztschr. 1906, Bd. 1. — 17. Forschbach u. Severin, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 75, H. 3/4, 1914. — 18. Eppinger, H., Falta, W., Rudinger, C., Ztschr. f. klin. Med. Bd. 66, 1908 und Bd. 67, 1909. — 19. Biedl, Innere Sekretion. 1913. 2. Aufl. — 20. Umber, F., Ernährungs- und Stoffwechselkrankh. 1914. — 21. Cohn, M., u. Peiser, H., D. med. Wschr. 1912, H. 2. — 22. Wentscher, Zieglers Beitr. Bd. 42, 1907. — 23. Meirowsky, Frankf. Ztschr. f. Path. 1909, Bd. 2 und Münch. med. Wschr. 1911, Nr. 19. — 24. Bittorf, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 75, H. 2, 1914. — 25. Königstein, Wiener klin. Wschr. 1910. — 26. v. Fürth, Probleme der physiol. u. pathol. Chemie. 1912, Bd. I u. II.

